

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Acoramidis (BEYONTTRA®)

Bayer Vital GmbH

Modul 4 A

*Behandlung der Wildtyp- oder hereditären
Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten
mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.03.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik	33
4.2.1 Fragestellung	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	35
4.2.3 Informationsbeschaffung	41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	44
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	45
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	48
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	68
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	69
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	70
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	73
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	77
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	77
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	79
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	81
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	82
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	84
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	102
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	103
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	104
4.3.1.3.1.1 Mortalität	107
4.3.1.3.1.2 Morbidität	124

4.3.1.3.1.3	Lebensqualität.....	174
4.3.1.3.1.4	Sicherheit.....	196
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	233
4.3.1.3.2.1	Gesamtmortalität.....	244
4.3.1.3.2.2	Kardiovaskulär-bedingte Mortalität.....	244
4.3.1.3.2.3	Gesamthospitalisierungen.....	244
4.3.1.3.2.4	Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen.....	248
4.3.1.3.2.5	6MWT.....	249
4.3.1.3.2.6	EQ-5D VAS.....	250
4.3.1.3.2.7	KCCQ-OSS.....	251
4.3.1.3.2.8	Unerwünschte Ereignisse.....	251
4.3.1.3.2.9	UE nach SOC und PT.....	252
4.3.1.3.2.10	Fazit der Subgruppen.....	253
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	254
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	254
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	254
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	254
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche.....	255
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – Studien für indirekte Vergleiche.....	256
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Studien für indirekte Vergleiche..	260
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für indirekte Vergleiche.....	261
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche.....	262
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	263
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	264
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	281
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	281
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	284
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT..	284
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	284
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	284
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	285
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	286
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	286
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	287
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	288
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	288
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	288
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	289
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	289
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	289

4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	290
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	290
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	290
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	290
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	291
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	305
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	305
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	305
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	306
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	306
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	306
4.6	Referenzliste.....	307
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		314
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		324
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		327
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		331
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		353
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		375
Anhang 4-G : Zusätzliche der für das vorliegende Dossier durchgeführte statistische Berechnungen.....		398

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis für direkte Vergleiche	20
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie ATTRIBUTE-CM	24
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis für direkte Vergleiche	35
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis für indirekte Vergleiche	38
Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit der zVT Tafamidis für indirekte Vergleiche gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis	39
Tabelle 4-6: Übersicht der im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen.....	71
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-15: Vortherapien bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-16: Nicht-medikamentöse Interventionen sowie medikamentöse Hintergrundtherapien bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm im Studienverlauf – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-17: Studienstatus der Patienten in der Studie ATTRIBUTE-CM – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Gesamtmortalität.....	108

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-22: Ergebnisse für die Gesamtmortalität: Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Gesamtmortalität: Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Gesamtmortalität: Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten – Sensitivitätsanalyse Hypothetical Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Gesamtmortalität: Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache – Sensitivitätsanalyse Hypothetical Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-26: Operationalisierung von kardiovaskulär-bedingte Mortalität.....	116
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskulär-bedingte Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die kardiovaskulär-bedingte Mortalität: Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die kardiovaskulär-bedingte Mortalität: Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die kardiovaskulär-bedingte Mortalität: Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten – Sensitivitätsanalyse Hypothetical Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die kardiovaskulär-bedingte Mortalität: Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod) – Sensitivitätsanalyse Hypothetical Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Gesamthospitalisierung.....	124
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamthospitalisierungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Gesamthospitalisierungen: Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Gesamthospitalisierungen: Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Gesamthospitalisierungen: Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten – Sensitivitätsanalyse Hypothetical Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Gesamthospitalisierungen: Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache – Sensitivitätsanalyse Hypothetical Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-38: Operationalisierung von kardiovaskulär-bedingter Hospitalisierung	129
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-40: Ergebnisse für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen: Anteil der Patienten mit mindestens einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-41 Ergebnisse für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen: Zeit von Randomisierung bis zur ersten kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-42 Ergebnisse für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen: Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 30 Monaten – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-43: Ergebnisse für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen: Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Monaten – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-44: Ergebnisse für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen: Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-45: Ergebnisse für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen: Anteil der Patienten mit mindestens einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten – Sensitivitätsanalyse Hypothetical Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-46: Ergebnisse für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen: Zeit von Randomisierung bis zur ersten kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung – Sensitivitätsanalyse Hypothetical Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-47 Ergebnisse für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen: Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 30 Monaten – Sensitivitätsanalyse Hypothetical Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-48: Operationalisierung von hierarchischer Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingter Hospitalisierungen	140
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen – Sensitivitätsanalyse Hypothetical-Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-52: Operationalisierung des 6MWT.....	144
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 6MWT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-54: Patienten mit vorliegenden Daten für den Endpunkt 6MWT – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRibute-CM)	145
Tabelle 4-55: Anzahl Patienten mit mittels J2R imputierten Werten für die Hauptanalyse des 6MWT – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRibute-CM)	146
Tabelle 4-56: Beobachtungsdauer für den Endpunkt 6MWT – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRibute-CM).....	146
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den 6MWT: Veränderung der Belastbarkeit im 6MWT von Baseline zu Monat 30 – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den 6MWT: Veränderung der Belastbarkeit im 6MWT von Baseline zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse MMRM ohne Imputation – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Veränderung der Belastbarkeit im 6MWT von Baseline zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse Hypothetical-Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-60: Operationalisierung von EQ-5D VAS	151
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-62: Rücklaufquoten für den Endpunkt EQ-5D VAS – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRibute-CM).....	153
Tabelle 4-63: Anzahl Patienten mit mittels J2R imputierten Werten für die Hauptanalyse des EQ-5D VAS – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRibute-CM)	154
Tabelle 4-64: Beobachtungsdauer für den Endpunkt EQ-5D VAS – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRibute-CM).....	154
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den EQ-5D: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung der EQ-5D VAS von Baseline zu Monat 30 – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den EQ-5D: Veränderung in der EQ-5D VAS von Baseline bis zu Monat 30 – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den EQ-5D: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung der EQ-5D VAS von Baseline zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse Non-Responder-Imputation – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den EQ-5D: Veränderung in der EQ-5D VAS von Baseline bis zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse MMRM ohne Imputation – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den EQ-5D: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung der EQ-5D VAS von Baseline zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse Hypothetical-Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den EQ-5D: Veränderung in der EQ-5D VAS von Baseline bis zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse Hypothetical-Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-71: Operationalisierung von TTR-Level.....	162
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TTR-Level in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-73: Patienten mit vorliegenden Daten für den Endpunkt TTR-Level – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRibute-CM)	164
Tabelle 4-74: Anzahl Patienten mit mittels J2R imputierten Werten für die Hauptanalyse des TTR-Levels – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRibute-CM)	164
Tabelle 4-75: Beobachtungsdauer für den Endpunkt TTR-Level – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRibute-CM).....	165
Tabelle 4-76: Ergebnisse für das TTR-Level: Veränderung des TTR-Levels von Baseline zu Monat 30 – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-77: Ergebnisse für das TTR-Level: Veränderung des TTR-Levels von Baseline zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse Hypothetical-Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-78: Operationalisierung von NT-proBNP-Level	168
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NT-proBNP-Level in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Tabelle 4-80: Patienten mit vorliegenden Daten für den Endpunkt NT-proBNP – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRibute-CM)	170
Tabelle 4-81: Anzahl Patienten mit mittels J2R imputierten Werten für die Hauptanalyse des NT-proBNP – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRibute-CM)	170
Tabelle 4-82: Beobachtungsdauer für den Endpunkt NT-proBNP – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRibute-CM).....	171
Tabelle 4-83 Ergebnisse für das NT-proBNP -Level: Veränderung des NT-proBNP-Levels von Baseline zu Monat 30 – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-84: Ergebnisse für das NT-proBNP -Level: Veränderung des NT-proBNP-Levels von Baseline zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse Hypothetical-Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-85: Operationalisierung von KCCQ.....	174
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für KCCQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-87: Rücklaufquoten für den Endpunkt KCCQ – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRibute-CM).....	177

Tabelle 4-88: Anzahl Patienten mit mittels J2R imputierten Werten für die Hauptanalyse des KCCQ – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRIBUTE-CM)	177
Tabelle 4-89: Beobachtungsdauer für den Endpunkt KCCQ – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRIBUTE-CM).....	178
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den KCCQ: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung des KCCQ-OSS von Baseline zu Monat 30 – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den KCCQ: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung der KCCQ-Domänen von Baseline zu Monat 30 – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den KCCQ: Veränderung des KCCQ-OSS von Baseline bis zu Monat 30 – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den KCCQ: Veränderung der KCCQ-Domänen von Baseline bis zu Monat 30 – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den KCCQ: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung des KCCQ-OSS von Baseline zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse Non-Responder-Imputation – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den KCCQ: Veränderung des KCCQ-OSS von Baseline bis zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse MMRM ohne Imputation – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den KCCQ: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung des KCCQ-OSS von Baseline zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse Hypothetical-Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den KCCQ: Veränderung des KCCQ-OSS von Baseline bis zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse Hypothetical-Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-98: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse	196
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-100: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-101: Ergebnisse für UE: Therapieabbrüche nach Abbruchgrund – deskriptive Darstellung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	200
Tabelle 4-102: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse).....	203
Tabelle 4-103: UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 10% bzw. 10 Patienten in einem Studienarm auftraten)	206
Tabelle 4-104: Schwere UE nach SOC und PT (schwere UE, die bei mindestens 5% bzw. mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auftraten in einem Studienarm auftraten).....	226

Tabelle 4-105: SUE nach SOC und PT (SUE, die bei mindestens 5% bzw. mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auftraten in einem Studienarm auftraten).....	229
Tabelle 4-106 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	235
Tabelle 4-107: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ATTRIBUTE-CM.....	239
Tabelle 4-108: Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten – Subgruppe Alter	244
Tabelle 4-109: Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten – Subgruppe ATTR-CM Genotyp	246
Tabelle 4-110: Jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 30 Monaten – Subgruppe Alter	248
Tabelle 4-111: Jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 30 Monaten – Subgruppe ATTR-CM Genotyp.....	249
Tabelle 4-112: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 – Subgruppe eGFR.....	250
Tabelle 4-113: Anteil der Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund von UE – Subgruppe Alter	251
Tabelle 4-114: UE nach SOC und PT: SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT: Dyspnoe – Subgruppe NT-proBNP	252
Tabelle 4-115: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche	256
Tabelle 4-116: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche.....	256
Tabelle 4-117: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien für indirekte Vergleiche.....	261
Tabelle 4-118: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für indirekte Vergleiche	262
Tabelle 4-119: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche	263
Tabelle 4-120: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis und der vom G-BA bestimmten zVT Tafamidis für indirekte Vergleiche	265
Tabelle 4-121: Charakterisierung der Interventionen – Studien für einen indirekten Vergleich	268
Tabelle 4-122: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für den indirekten Vergleich	270
Tabelle 4-123: Hintergrundtherapie – Studien für den indirekten Vergleich	277
Tabelle 4-124: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	281
Tabelle 4-125: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	282
Tabelle 4-126: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	282

Tabelle 4-127: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	283
Tabelle 4-128: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	283
Tabelle 4-129: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	285
Tabelle 4-130: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	286
Tabelle 4-131: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	286
Tabelle 4-132: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	287
Tabelle 4-133: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	289
Tabelle 4-134: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	289
Tabelle 4-135: Übersicht der Ergebnisse der Studie ATTRibute-CM.....	294
Tabelle 4-136: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	305
Tabelle 4-137: Suchstrategie für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBASE.....	315
Tabelle 4-138: Suchstrategie für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MEDLINE.....	316
Tabelle 4-139: Suchstrategie für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - COCHRANE.....	317
Tabelle 4-140: Suchstrategie für Suche nach RCT für indirekte Vergleiche – Suche nach RCT mit der zVT Tafamidis - EMBASE.....	319
Tabelle 4-141: Suchstrategie für Suche nach RCT für indirekte Vergleiche – Suche nach RCT mit der zVT Tafamidis – MEDLINE	320
Tabelle 4-142: Suchstrategie für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - COCHRANE.....	322
Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ATTRibute-CM	354
Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ATTRibute-CM	376

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie ATTRIBUTE-CM und Haupteinschlusskriterien. Verändert nach [43].....	97
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis) – ITT-Population.....	112
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen nicht als Ereignis) – ITT-Population.....	112
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis) – ITT-Population.....	120
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen nicht als Ereignis) – ITT-Population.....	120
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten – ITT-Population	127
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung kardiovaskulärer Ursache innerhalb von 30 Monaten – ITT-Population ...	134
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Monaten – ITT-Population.....	137
Abbildung 4-10: Graphische Darstellung für die Veränderung der Belastbarkeit im 6MWT (Mittelwert der Messwerte in Meter) von Baseline zu Monat 30 – ITT-Population.	148
Abbildung 4-11: Graphische Darstellung für die Veränderung in der EQ-5D VAS (Mittelwert der Messwerte) von Baseline zu Monat 30 – ITT-Population	157
Abbildung 4-12: Graphische Darstellung für die Veränderung des TTR-Levels (Mittelwert der Messwerte in mg/dL) von Baseline zu Monat 30 – ITT-Population	166
Abbildung 4-13: Graphische Darstellung für die Veränderung des NT-proBNP (Mittelwert der Messwerte in pg/mL)-Levels von Baseline zu Monat 30 – ITT-Population	172
Abbildung 4-14: Graphische Darstellung der Veränderung des KCCQ-OSS (Mittelwert der Messwerte) von Baseline zu Monat 30 – ITT-Population	188
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten – Subgruppe Alter: <78 Jahre	245
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten – Subgruppe Alter: ≥78 Jahre	245

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten – Subgruppe ATTR-CM Genotyp: ATTRh-CM	247
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten – Subgruppe ATTR-CM Genotyp: ATTRwt-CM	247
Abbildung 4-19: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für indirekte Vergleiche - Acoramidis	258
Abbildung 20: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für indirekte Vergleiche - Tafamidis	259
Abbildung 4-21: Patientenfluss der Studie ATTRibute-CM.....	374

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test)
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATTR	Transthyretin-Amyloidose
ATTR-CM	Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie
BID	Zweimal täglich
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CEC	Clinical Events Committee
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMAD	Mechanischen Kreislaufunterstützung (Cardiac Mechanical Assist Device)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CSS	Klinischer Summenreport des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (Clinical Summary Score)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CV	Kardiovaskulär-bedingt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EOCI	Events of Clinical Interest (ungeplante medizinische Besuch von <24 Stunden aufgrund einer Herzinsuffizienz)
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen
EQ-5D VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register

HCl	Hydrochlorid
HF	Herzinsuffizienz (Heart Failure)
HR	Hazard Ratio
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICF	Informed Consent Form
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ITT	Intention-to-Treat
IWRS	Interaktives Web Response System
IxRS	Interactive Voice/Web Response System
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KI	Konfidenzintervall
LS-Mean	Least Squares Mean
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	Multiple Imputation
MID	Minimale klinisch relevante Veränderung (Minimal Important Difference)
mITT	Modifizierte Intention-to-Treat
MMRM	Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NAC	National Amyloidosis Centre
NB	Nicht berechenbar
NRI	Non-Responder-Imputation
NSAID	Nichtsteroidale Antirheumatika (Non-steroidal anti-inflammatory Drugs)
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
OSS	Übergeordneter Summenreport des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (Overall Summary Score)
PGA	Patient Global Assessment
PT	Preferred Term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

RD	Risikodifferenz
RIND	Reversibles ischämisches neurologisches Defizit
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfragen (Standardised MedDRA Query)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T4	Tyroxin
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSS	Symptom-Gesamtwert des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (Total Symptom Score)
TTR	Transthyretin
TUDCA	Tauroursodeoxycholsäure
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

Gender Disclaimer:

Um die Lesbarkeit zu verbessern, wird in diesem Text auf die gleichzeitige Verwendung von männlicher, weiblicher und diverser Form verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter. Wir setzen uns für eine inklusive Sprache ein und möchten alle Menschen unabhängig von Geschlecht oder Geschlechtsidentität ansprechen.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Der Begriff Amyloidose bezeichnet eine Gruppe von schwerwiegenden systemischen Erkrankungen, die durch die Ablagerung von unlöslichen Fibrillen, sogenannten Amyloid-Fibrillen, im extrazellulären Raum verschiedener Organe und Gewebe gekennzeichnet sind. Bei der Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) kommt es durch die Ablagerung von Amyloid-Fibrillen im Herzen zu einer Einschränkung der Funktion des Herzens und infolgedessen zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz (HF).

Acoramidis ist ein oral zu verabreichender, hochselektiver, niedermolekularer Next-Generation-TTR-Stabilisator, der sowohl an Wildtyp- als auch an mutiertes TTR bindet und durch die Ausbildung von stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindung zwischen den Dimeren die Dissoziation des TTR-Tetramers in seine einzelnen Monomere verhindert. Somit greift Acoramidis in das wichtigste Element der Krankheitsentstehung ein und wirkt so einer Krankheitsprogression entgegen, indem die natürliche und strukturstabilisierende Wirkung der TTR-Variante T119M imitiert und eine nahezu vollständige Stabilisierung des TTR-Tetramers ermöglicht wird. Dieser innovative Wirkmechanismus zielt somit darauf ab, die physiologische Struktur des Tetramers nicht nur zu bewahren, sondern durch die Ausbildung zusätzlicher Wasserstoffbrückenbindungen noch weiter zu stabilisieren und unterscheidet sich dementsprechend deutlich von anderen bisher existierenden krankheitsmodulierenden Behandlungsoptionen, die eine Stabilisierung des TTR-Tetramers durch andere teils weniger umfassende und weniger spezifische Wechselwirkungen an der Bindungsstelle des natürlichen Liganden Thyroxin (T4) erreichen.

Im vorliegenden Dossier soll der medizinische Nutzen von Acoramidis und der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für die Behandlung von Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie bewertet werden.

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Basis der Nutzenbewertung sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT).

Datenquellen

Zur Identifizierung von nutzenbewertungsrelevanten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis erfolgte eine umfassende Informationsbeschaffung. Hierzu wurden systematische Recherchen in den in der Dossievorlage vorgesehenen Literaturdatenbanken, Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken durchgeführt. Zudem wurde die Internetseite des G-BA durchsucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um Studien zu identifizieren, welche die Bewertung des Zusatznutzens von Acoramidis unter der oben beschriebenen Fragestellung ermöglichen, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für eine systematische Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis definiert. Diese beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte, das Studiendesign sowie den Publikationstyp (siehe Tabelle 4-1). Ein Kriterium wird als erfüllt angesehen, wenn mindestens 80 % der Patienten einer Studie das Kriterium erfüllen.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis für direkte Vergleiche

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
Population	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	Andere Anwendungsgebiete bzw. Patientenpopulationen Studie an Kindern und Jugendlichen <18 Jahre	A1
Intervention	Acoramidis gemäß Fachinformation	Andere Interventionen	A2
Vergleichstherapie	Tafamidis 61 mg gemäß Fachinformation (für die ATTR-CM)	Andere Therapien als Tafamidis, Tafamidis in abweichender Dosierung von der für die ATTR-CM zugelassenen	A3
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit	Es werden keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet	A4
Studientyp	RCT	Keine RCT	A5
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen	A6
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung der Methodik und der Ergebnisse (z. B. Vollpublikationen, Ergebnisberichte aus Studienregistern oder	Abweichende Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Konferenzabstracts, Poster), keine Vollpublikationen, Studienberichte oder Studienergebnisdatenbankeinträge ohne verfügbare oder nicht ausführliche Ergebnisdarstellung	A7

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
	verfügbare Studienberichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen)	Mehrfachpublikationen oder Publikationen, in denen keine zusätzlichen (zu bereits identifizierten Studien) Informationen berichtet werden	
ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy); CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)			

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise erfolgte zunächst auf Basis der eingeschlossenen Studien und anschließend separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt.

Die Studien wurden im Einzelnen mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F evaluiert. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung wurde verstanden, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend (d. h. auf Studienebene) anhand der oben aufgeführten Aspekte als niedrig oder hoch eingestuft. Falls dieses bereits als hoch eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch als hoch bewertet. Ansonsten fanden die endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgt anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Hierzu werden, soweit verfügbar, die relevanten Informationen aus Studienprotokollen (Clinical Study Protocol; CSP), statistischen Analyseplänen (SAP) und Studienberichten (Clinical Study Report; CSR) entnommen und dargestellt. Es wird gemäß Dossievorlage das CONSORT-Statement in Anhang 4-A ausgefüllt und ein Flow-Chart erstellt. Darüber hinaus werden wichtige Studiencharakteristika in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden in Übereinstimmung mit der Verfahrensordnung des G-BA § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte in

den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier soll der medizinische Nutzen von Acoramidis und der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen gegenüber der zVT für die Behandlung von Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie bewertet werden.

Acoramidis als hochselektiver, niedermolekularer Next-Generation-TTR-Stabilisator, verhindert durch die Ausbildung von stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Dimeren die Dissoziation des TTR-Tetramers in seine einzelnen Monomere und damit auch die Entstehung und Ablagerung von Amyloid-Fibrillen. Somit greift Acoramidis in das zentrale Element der Krankheitsentstehung ein und wirkt so einer Krankheitsprogression entgegen.

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Basis der Nutzenbewertung sind RCT.

Im Rahmen der Literaturrecherche konnte keine Evidenz identifiziert werden, die einen direkten Vergleich von Acoramidis mit der aktuell vom G-BA definierten, zVT Tafamidis erlaubt. Eine vergleichende Darstellung mit Tafamidis durch einen adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator ist aufgrund methodischer Unterschiede in der Studiendurchführung, besonders der Studienpopulation, der Begleitbehandlungen sowie der Studienzeiträume der in Frage kommenden Studien nicht adäquat.

Im vorliegenden Dossier wird die Studie ATTRibute-CM als beste verfügbare Evidenz für den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Acoramidis gegenüber Best Supportive Care (BSC) dargestellt. BSC war noch zum Zeitpunkt der Studienplanung und dem Studienbeginn die einzige verfügbare Therapie und wurde außerdem in der frühen Nutzenbewertung von Tafamidis im vorliegenden Anwendungsgebiet als zVT berücksichtigt und wäre daher heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten.

Gemäß Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, § 5 Abs. 6) stellt die Studie ATTRibute-CM Evidenz der Evidenzstufe Ib dar und gehört somit zur höchsten verfügbaren Evidenzstufe für Einzelstudien. Zusätzlich ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Das Verzerrungspotential auf Studienebene für diese Studie wird als „niedrig“ eingestuft. Dies gilt auch für das Verzerrungspotential aller für die Hauptanalyse herangezogenen Endpunkte. Weiterhin sind die im Dossier berichteten Endpunkte im Anwendungsgebiet als etabliert, valide operationalisiert und patientenrelevant zu bewerten.

Daher kann zusammenfassend von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit und somit einer hohen Aussagekraft der dargestellten Nachweise für einen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Acoramidis ausgegangen werden.

Die Ergebnisse der Studie ATTRibute-CM sind im Folgenden zusammengefasst, um den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Acoramidis im Vergleich zum Therapiestandard zum Zeitpunkt der Studienplanung und des Studienstarts der Studie ATTRibute-CM, gegenüber dem auch Tafamidis bewertet wurde, zu zeigen.

Die Intention-to-Treat (ITT)-Population stellt die Population für die Hauptanalysen in dieser Nutzenbewertung dar. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation und mindestens eine Wirksamkeitsuntersuchung nach Baseline erhalten haben. Hierbei wurden die Teilnehmer bei der Auswertung dem bei der Randomisierung zugeteilten Studienarm (Acoramidis oder Placebo) zugeordnet, unabhängig davon, welche Studienmedikation sie erhielten. Die modified Intention-to-Treat (*mITT*)-Population umfasst alle randomisierten Teilnehmer, die die Kriterien der ITT-Population erfüllen und zu Baseline eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR) von ≥ 30 ml/min/1,73 m² aufwiesen. Im Rahmen des Dossiers werden diese Analysen als Sensitivitätsanalysen herangezogen.

Tabelle 4-2 präsentiert eine Zusammenfassung der Ergebnisse der ATTRibute-CM Studie, wobei in allen Dimensionen – Mortalität, Morbidität und Lebensqualität und Sicherheit – statistisch signifikante Vorteile für Acoramidis belegt werden:

Mortalität

- Acoramidis reduziert sowohl statistisch signifikant die Gesamtmortalität als auch die kardiovaskulär-bedingte Mortalität und führt damit zu einer bedeutsamen Verlängerung der Lebensdauer.

Morbidität

- Acoramidis reduziert statistisch signifikant das Risiko hospitalisiert zu werden. Diese Vorteile zeigen sich sowohl für die Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache, als auch für die kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen.
- Acoramidis erhält nicht nur, sondern verbessert die Belastbarkeit und den Gesundheitszustand von ATTR-CM Patienten, belegt durch statistisch signifikante Vorteile in den Morbiditätsendpunkten 6MWT und EQ-5D VAS.
- Acoramidis greift in das zentrale Element der Krankheitsentstehung ein, indem es das Transportprotein (das TTR-Tetramer) statistisch signifikant stabilisiert, belegt durch den raschen und anhaltenden Anstieg des TTR-Levels.
- Acoramidis sorgt für eine erhebliche Verbesserung der Herzfunktion, belegt durch die statistisch signifikante Reduktion der NT-proBNP-Level.

Lebensqualität

- Acoramidis erhält und verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität signifikant, erhoben mittels des KCCQ.

Sicherheit

- Acoramidis zeichnet sich durch ein überzeugendes Sicherheitsprofil aus.
 - Zu den Vorteilen in den Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigen sich außerdem statistisch signifikante Vorteile in Bezug auf die Gesamtraten schwerer UEs und SUEs, sodass Acoramidis sich nicht nur durch seine Wirksamkeit, sondern auch durch sein überzeugendes Sicherheitsprofil auszeichnet.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie ATTRIBUTE-CM

Endpunkt	Acoramidis vs. Placebo	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Mortalität		
Gesamtmortalität		
• Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis)	RR: 0,74 [0,56; 0,98]	0,0390
• Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen <u>nicht</u> als Ereignis)	RR: 0,77 [0,58; 1,02]	0,0734
• Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis)	HR: 0,76 [0,54; 1,07]	0,0520
• Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen <u>nicht</u> als Ereignis)	HR: 0,79 [0,56; 1,12]	0,0912
Kardiovaskulär-bedingte Mortalität:		
• Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis)	RR: 0,68 [0,49; 0,94]	0,0198
• Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen <u>nicht</u> als Ereignis)	RR: 0,71 [0,51; 0,99]	0,0419
• Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis)	HR: 0,69 [0,47; 1,01]	0,0264

Endpunkt	Acoramidis vs. Placebo	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
<ul style="list-style-type: none"> Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen <u>nicht</u> als Ereignis) 	HR: 0,72 [0,49; 1,06]	0,0524
Morbidität		
Kombinierter Endpunkt		
<ul style="list-style-type: none"> Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen 	Win-Ratio: 1,46 [1,07; 1,99]	0,0168
Gesamthospitalisierungen^a		
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten 	RR: 0,84 [0,72; 0,97]	0,0190
<ul style="list-style-type: none"> Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten 	HR: 0,83 [0,66; 1,03]	0,0486
Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen^a		
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit mindestens einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten 	RR: 0,64 [0,51; 0,80]	0,0002
<ul style="list-style-type: none"> Zeit von Randomisierung bis zur ersten kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten 	HR: 0,61 [0,45; 0,82]	0,0005
<ul style="list-style-type: none"> Jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen 	Rate Ratio: 0,49 [0,35; 0,68]	<0,0001
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Monaten 	RR: 0,57 [0,42; 0,77]	0,0003
<ul style="list-style-type: none"> Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Monaten 	HR: 0,54 [0,38; 0,77]	0,0003
6MWT		
<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Belastbarkeit im 6MWT von Baseline bis zu Monat 30 	LSMD: 40,81 [22,55; 59,07] Hedges' g: 0,33 [0,16; 0,50]	<0,0001
EQ-5D VAS		
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer <u>Verschlechterung</u> der EQ-5D VAS um <u>≥15 Punkte</u> von Baseline zu Monat 30 	RR: 0,77 [0,64; 0,93]	0,0062
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer <u>Verbesserung</u> der EQ-5D VAS um <u>≥15 Punkte</u> von Baseline zu Monat 30 	RR: 1,32 [0,74; 2,37]	0,3451
<ul style="list-style-type: none"> Veränderung in der EQ-5D VAS von Baseline bis zu Monat 30 	LSMD: 9,77 [5,81; 13,74] Hedges' g: 0,35 [0,18; 0,52]	<0,0001

Endpunkt	Acoramidis vs. Placebo	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
TTR-Level		
<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des TTR-Levels von Baseline zu Monat 30 	LSMD: 7,11 [5,85; 8,38] Hedges' g: 0,80 [0,62; 0,98]	<0,0001
NT-proBNP-Level		
<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des NT-proBNP-Levels von Baseline zu Monat 30 	LSMD: -0,62 [-0,75; -0,49] Hedges' g: -0,74 [-0,92; -0,56]	<0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KCCQ-OSS		
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer <u>Verschlechterung</u> des KCCQ-OSS um <u>≥5 Punkte</u> von Baseline zu Monat 30 	RR: 0,77 [0,68; 0,88]	0,0001
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer <u>Verschlechterung</u> des KCCQ-OSS um <u>≥15 Punkte</u> von Baseline zu Monat 30 	RR: 0,76 [0,63; 0,90]	0,0020
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer <u>Verbesserung</u> des KCCQ-OSS um <u>≥5 Punkte</u> von Baseline zu Monat 30 	RR: 1,76 [1,19; 2,59]	0,0045
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer <u>Verbesserung</u> des KCCQ-OSS um <u>≥15 Punkte</u> von Baseline zu Monat 30 	RR: 1,89 [0,96; 3,70]	0,064
<ul style="list-style-type: none"> Veränderung im KCCQ-OSS von Baseline bis zu Monat 30 	LSMD: 10,20 [6,30; 14,10] Hedges' g: 0,37 [0,20; 0,54]	<0,0001
Unerwünschte Ereignisse		
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit mindestens einem UE 	RR:1,00 [0,98; 1,03]	0,7112
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UE 	RR:1,01 [0,98; 1,04]	0,6556
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE 	RR:0,82 [0,68; 0,99]	0,0431
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE 	RR:0,84 [0,74; 0,96]	0,0132
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einem Todesfall aufgrund von UE 	RR:0,84 [0,58; 1,22]	0,3668
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund von UE 	RR:1,06 [0,63; 1,80]	0,8230
<p>a: ohne EOCI, d.h. Hospitalisierungen mit einer Dauer von 24 Stunden und länger sind berücksichtigt. 6MWT: 6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test); CV: kardiovaskulär-bedingt; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LSMD: Least-Squares Mean Differenz; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; OSS: Overall Summary Score; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>		

Die ATTR-CM ist eine sehr schwerwiegende Erkrankung mit einer schlechten Prognose, welche sich lebensverkürzend auswirkt. Eine frühestmögliche Diagnose und kausale

Behandlung sind entscheidend, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen oder sogar aufzuhalten.

In den Ergebnissen der Studie ATTRIBUTE-CM zeigt sich der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Acoramidis im Vergleich zu BSC, einer optimierten symptomatischen Standardbehandlung für die Herzinsuffizienz.

Mortalität

Acoramidis reduziert sowohl statistisch signifikant die Gesamtmortalität als auch die kardiovaskulär-bedingte Mortalität und führt damit zu einer bedeutsamen Verlängerung der Lebensdauer.

Die Analyse der **Gesamtmortalität** zeigt in der Studie ATTRIBUTE-CM eine signifikante Verbesserung unter der Behandlung mit Acoramidis (Risk Ratio (RR) [95%-KI]: 0,74 [0,56; 0,98]; p=0,0390). Das relative Risiko zu versterben, sinkt hierbei um 26%. Nach der längsten verfügbaren Beobachtungsdauer von 30 Monaten treten im Acoramidis-Arm insgesamt 84 Todesfälle auf (20,0%), im Placebo-Arm 57 Ereignisse (27,0%). Nach den 30 Monaten Behandlung ergibt sich für die Patienten im Acoramidis-Arm somit eine Überlebensrate von 80%, welche bereits sehr nah an die Überlebensrate von 85% der altersangepassten allgemeinen US-Population herankommt. Dies stellt eine erhebliche Verbesserung für die Patienten dar, die an einer Erkrankung mit normalerweise sehr schlechter und deutlich lebensverkürzender Prognose leiden.

Die Ereigniszeitanalyse für die Gesamtmortalität zeigt einen numerischen Vorteil für Acoramidis (Hazard Ratio (HR) [95%-KI]: 0,76 [0,54; 1,07]; p=0,0520) und bestätigt somit die Aussage zur Betrachtung des Behandlungsunterschiedes nach 30 Monaten. Die mediane Überlebenszeit wird bis zum Ende der Studie in keinem der beiden Behandlungsarmen erreicht. Hierbei ist anzuführen, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven für die Ereigniszeitanalysen im Verlauf der Studie mehrmals kreuzen. Das bedeutet, dass die Proportionalitätsannahme des Cox Proportional Hazard Modells, auf deren Annahme dieses Modell grundlegend beruht, verletzt wird, und die Betrachtung des HR daher zu Fehlinterpretationen führen kann. Vor diesem Hintergrund ist die Ereigniszeitanalyse in diesem Fall mit Unsicherheiten behaftet und die binäre Betrachtung von größerer Relevanz.

Neben der Gesamtmortalität zeigt auch die Analyse der **kardiovaskulär-bedingten Mortalität** für den Anteil der Patienten mit einem Ereignis innerhalb von 30 Monaten unter Behandlung mit Acoramidis eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos, an kardiovaskulären Ursache zu versterben. Das Risiko vermindert sich um 32% (RR [95%-KI]: 0,68 [0,49; 0,94], p=0,0198). Die Ereigniszeitanalyse für die kardiovaskulär-bedingte Mortalität ist ebenfalls statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,69 [0,47; 1,01] p=0,0264). In keinem der beiden Behandlungsarme wird die mediane Ereigniszeit erreicht.

Morbidität

Die Morbidität der Patienten verbessert sich unter Behandlung mit Acoramidis deutlich im Vergleich zum Kontrollarm. Dies betrifft die Vermeidung von Hospitalisierungen sowie die

Verhinderung der stetigen Abnahme der Belastbarkeit, erhoben mittels 6MWT, und des Gesundheitszustandes, erhoben mittels EQ-5D VAS.

Acoramidis reduziert statistisch signifikant das Risiko hospitalisiert zu werden. Diese Vorteile zeigen sich sowohl für die Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache als auch für die kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen.

Für den Anteil der Patienten mit mindestens einer **Hospitalisierung jeglicher Ursache** innerhalb von 30 Monaten zeigt sich unter Acoramidis im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos hospitalisiert zu werden um 16% (RR [95%-KI]: 0,84 [0,72; 0,97], (p=0,0190)). Auch die Ereigniszeitanalyse bestätigt dieses Ergebnis. Hier zeigt sich eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos, eine Hospitalisierung zu erfahren (HR [95%-KI: 0,83 [0,66; 1,03], p=0,0486). Für Acoramidis ergibt sich eine mediane Ereigniszeit von 772 Tagen, für Placebo von 649 Tagen, im Placebo-Arm tritt die erste Hospitalisierung also im Median fast 4 Monate früher auf.

Für den Anteil der Patienten mit mindestens einer **Hospitalisierung kardiovaskulärer Ursache** innerhalb von 30 Monaten zeigt sich eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos hospitalisiert zu werden um 36% (RR [95%-KI]: 0,64 [0,51; 0,80], p=0,0002). Dieser statistisch signifikante Vorteil zeigt sich ebenfalls in der Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI: 0,61 [0,45; 0,82] p=0,0005). Die Sensitivitätsanalyse, bei der Events of Clinical Interest (EOCI) und damit ebenfalls ungeplante medizinische Besuch von <24 Stunden aufgrund einer kardiovaskulären Ursachen miteinbezogen werden, bestätigt diesen Vorteil für Acoramidis. Auch die jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen spiegelt dies wider. Durch die Behandlung mit Acoramidis wird die Zahl der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen im Vergleich zu Placebo um mehr als die Hälfte reduziert (Rate Ratio [95%-KI]: 0,49 [0,35; 0,68]; p≤0,0001).

Analog zeigt sich dieser Vorteil für Acoramidis auch bei der Betrachtung der **Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz**. Für den Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Monaten zeigt sich eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos hospitalisiert zu werden um 43% (RR [95%-KI]: 0,57 [0,42; 0,77], p=0,0003). Dieser statistisch signifikante Vorteil zeigt sich ebenfalls in der Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI: 0,54 [0,38; 0,77] p=0,0003).

Acoramidis erhält nicht nur, sondern verbessert die Belastbarkeit und den Gesundheitszustand von ATTR-CM Patienten, belegt durch statistisch signifikante Vorteile in den Morbiditätsendpunkten 6MWT und EQ-5D VAS.

Die Auswertung für die Veränderung des **6MWT** von Baseline zu Monat 30 ergibt im MMRM mittels J2R-Imputation einen statistisch signifikanten (p<0,0001) Vorteil für Acoramidis. Für die Placebo-Gruppe ist eine deutliche Abnahme der durchschnittlich erreichten Gehstrecken im 6MWT im Studienverlauf zu beobachten. Im Acoramidis-Arm bleibt diese Abnahme der Belastbarkeit aus, die durchschnittlich erreichte Gehstrecke der Patienten verbessert sich sogar leicht.

Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der **EQ-5D VAS** um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 zeigt unter Behandlung mit Acoramidis eine Verringerung des Risikos einer klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D VAS um 23% (RR [95%-KI]: 0,77 [0,64; 0,93]). Das Ergebnis ist statistisch signifikant ($p=0,0062$) zum Vorteil für Acoramidis. Für die Analyse des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 zeigt sich ein numerischer Vorteil für Acoramidis (RR [95%-KI]: 1,32 [0,74; 2,37]; $p=0,3451$).

Auch die Analyse der Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Monat 30 ergibt im MMRM mittels J2R-Imputation einen statistisch signifikanten Vorteil für Acoramidis ($p<0,0001$). Für die Placebo-Gruppe ist eine deutliche Abnahme des durchschnittlichen EQ-5D-VAS-Wertes im Studienverlauf zu beobachten, welche unter Behandlung mit Acoramidis nicht zu verzeichnen ist.

Unter der Behandlung mit Acoramidis kann also die Abnahme des allgemeinen Gesundheitszustandes verlangsamt bzw. aufgehalten werden. Zudem kann bei mehr Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine klinisch relevante Verbesserung erzielt werden, obwohl alle Patienten in beiden Studienarmen bereits eine optimierte symptomatische Standardbehandlung für Herzinsuffizienz erhalten haben.

Acoramidis greift in das zentrale Element der Krankheitsentstehung ein, indem es das Transportprotein (das TTR-Tetramer) statistisch signifikant stabilisiert, belegt durch den raschen und anhaltenden Anstieg des TTR-Levels

Das **TTR-Level** kann als Maß für die Krankheitsprogression angesehen werden, da es in direktem Zusammenhang mit dem Grad der Stabilisierung steht. Die ATTR-CM ist gekennzeichnet durch eine Verdickung der Herzwände aufgrund einer Infiltration des Herzens durch Amyloid-Fibrillen. Je höher die Konzentration des stabilisierten TTR-Tetramers, desto geringer ist der Anteil des Tetramers, das in Dimere und im nächsten Schritt in Monomere dissoziieren kann. Da die Umlagerung und die damit auftretende Fehlfaltung der Monomere zur Ausbildung der Amyloid-Fibrillen führt, kann durch Minimierung oder Unterbrechung des Prozesses die Entstehung von Amyloid-Fibrillen stark reduziert oder sogar ganz verhindert werden. Daraus resultiert eine deutliche Verlangsamung oder sogar ein Stopp der Krankheitsprogression.

Acoramidis als hochselektiver, niedermolekularer Next-Generation-TTR-Stabilisator, verhindert durch die Ausbildung von stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindung zwischen den Dimeren die Dissoziation des TTR-Tetramers in seine einzelnen Monomere und damit auch die Ablagerung von Amyloid-Fibrillen. Somit greift Acoramidis in das zentrale Element der Krankheitsentstehung ein und wirkt so einer Krankheitsprogression entgegen. Daher ist das TTR-Level ein relevantes Maß für die Überprüfung des Behandlungserfolges. In der graphischen Darstellung des TTR-Levels ist erkennbar, dass die vor Studienbeginn pathologisch reduzierten TTR-Level unter der Behandlung mit Acoramidis im Gegensatz zum Placebo-Arm direkt zu Studienbeginn wiederhergestellt und auch während des gesamten

Studienverlaufs aufrechterhalten werden. Der Unterschied der TTR-Level ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$) zum Vorteil für Acoramidis.

Acoramidis sorgt für eine erhebliche Verbesserung der Herzfunktion, belegt durch die statistisch signifikante Reduktion der NT-proBNP-Level

Die Auswertung für die Veränderung des **NT-proBNP-Levels** von Baseline zu Monat 30 ergibt im MMRM mittels J2R-Imputation einen statistisch signifikanten Vorteil für Acoramidis ($p < 0,0001$). NT-proBNP wird als prognostischer Biomarker für die Herzinsuffizienz angesehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Acoramidis erhält und verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität signifikant, erhoben mittels des KCCQ.

Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des **Overall Summary Score (OSS) des KCCQ** um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 ist unter Behandlung mit Acoramidis statistisch signifikant geringer verglichen zum Placebo-Arm: unter Behandlung mit Acoramidis verringert sich das Risiko für eine klinisch relevante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels KCCQ-OSS um 24% (RR [95%-KI]: 0,76 [0,63; 0,90]; ($p = 0,0020$)). Dieser Vorteil wird durch die Analyse des Anteils an Patienten mit einer Verschlechterung des KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte bzw. einer Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte bestätigt: in beiden Analysen zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Acoramidis im Vergleich zu Placebo. Für die Analyse des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 zeigt sich ein numerischer Vorteil für Acoramidis.

Auch die Analyse der Veränderung des KCCQ-OSS von Baseline zu Monat 30 ergibt im MMRM mittels J2R-Imputation einen statistisch signifikanten ($p < 0,0001$) Vorteil für Acoramidis. Für die Placebo-Gruppe ist eine deutliche Abnahme des durchschnittlichen KCCQ-OSS-Wertes im Studienverlauf zu beobachten, welche unter Behandlung mit Acoramidis so nicht zu verzeichnen ist.

Eine Betrachtung der einzelnen Domänen zu den jeweiligen Analysen zeigt, dass das Ergebnis des OSS nicht nur von einzelnen Bereichen beeinflusst wird, sondern sich in allen Bereich einschließlich körperlicher Beeinträchtigung, Lebensqualität, Selbstwirksamkeit, sozialer Beeinträchtigung, Symptomlast, Symptommhäufigkeit und Stabilität der Symptome erheblich Vorteile für Acoramidis zeigen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1).

Sicherheit

Zu den Vorteilen in den Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigen sich außerdem statistisch signifikante Vorteile in Bezug auf die Gesamtraten schwerer UEs und SUEs, sodass Acoramidis sich nicht nur durch seine Wirksamkeit, sondern auch durch sein überzeugendes Sicherheitsprofil auszeichnet.

Für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE (RR [95%-KI]: 0,82 [0,68; 0,99], p=0,0431) sowie für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE (RR [95%-KI]: 0,84 [0,74; 0,96], p=0,0132) besteht ein statistisch signifikanter Vorteil für Acoramidis im Vergleich zu Placebo. Die Anteile der Patienten mit nicht-schweren UE, Therapieabbrüchen aufgrund von UE, Todesfällen aufgrund von UE und Dosisreduktionen aufgrund von UE unterscheidet sich zwischen den Studienarmen nicht wesentlich.

Bei der Sensitivitätsanalyse (Ausschluss aller PT der SOC Herzerkrankungen) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Anteile der Patienten mit UE, nicht-schweren UE, schweren UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE, Todesfall aufgrund von UE und Dosisreduktion aufgrund von UE sind zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Dies spiegelt sich auch in den UE nach SOC und PT wider, wo für die SOC Herzerkrankungen und dem darin enthaltenen PT Herzinsuffizienz sowohl für UE, schwere UE als auch SUE ein statistisch signifikanter Vorteil für Acoramidis besteht.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassend zeigen die Daten der Studie ATTRIBUTE-CM klinisch relevante statistisch signifikante Effekte in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Vorteile von Acoramidis bestehen vor allem in einer verringerten Sterblichkeit, der Vermeidung von Hospitalisierungen und dem Aufhalten der sonst krankheitsbedingten stetig fortschreitenden Abnahme der Belastbarkeit. Der Gesundheitszustand stabilisiert sich unter Behandlung mit Acoramidis und damit auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Darüber hinaus weist Acoramidis ein überzeugendes Sicherheitsprofil auf, das insbesondere bei kardialen unerwünschten Ereignissen wie Herzinsuffizienz und Herzerkrankungen deutliche Vorteile im Vergleich zur Placebo-Gruppe zeigt.

Dabei weist Acoramidis eine konsistente Wirksamkeit und Sicherheit über alle relevanten Subgruppen hinweg auf. Die gute Wirksamkeit begründet sich im innovativen Wirkmechanismus von Acoramidis. Durch die schnelle und hochselektive TTR-Stabilisation wird das pathologisch verringerte TTR-Level der Patienten durch Acoramidis rasch wiederhergestellt und langfristig aufrechterhalten.

Für den Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Acoramidis sind grundsätzlich die Ergebnisse der Studie ATTRIBUTE-CM nach 30 Monaten heranzuziehen. In dieser Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Acoramidis im Vergleich zu Placebo, jeweils mit einer symptomatischen Behandlung der Herzinsuffizienz als Hintergrundtherapie in Form von BSC, untersucht. BSC war noch zum Zeitpunkt der Studienplanung und dem Studienbeginn die einzige verfügbare Therapie und wurde außerdem in der frühen Nutzenbewertung von Tafamidis im vorliegenden Anwendungsgebiet als zVT berücksichtigt und wäre daher heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten.

Gegenüber dieser zum Zeitpunkt der Studienplanung einzigen verfügbaren Therapie BSC, zeigen sich in der Studie ATTRIBUTE-CM klinisch relevante Effekte mit deutlichen Verbesserungen in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Im Sinne einer einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV innerhalb einer Wirkstoffklasse lässt sich damit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Acoramidis gegenüber dem zum Zeitpunkt der Studienplanung geltenden Therapiestandard BSC ableiten.

Gegenüber der aktuell gültigen von G-BA definierten zVT, Tafamidis, liegt hingegen keine direkt vergleichende Evidenz vor. Die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches wird in Anbetracht der verfügbaren Evidenz aus methodischen Gründen als nicht valide eingeschätzt und daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Daher kann formal der **Zusatznutzen** gegenüber der aktuell gültigen zweckmäßigen Vergleichstherapie Tafamidis **nicht belegt** werden.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Hintergrund

Acoramidis ist ein oral zu verabreichender, hochselektiver, niedermolekularer Next-Generation-TTR-Stabilisator, der sowohl an Wildtyp- als auch an mutiertes TTR bindet und durch die Ausbildung von stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindung zwischen den Dimeren die Dissoziation des TTR-Tetramers in seine einzelnen Monomere verhindert [1]. Somit greift Acoramidis in das zentrale Element der Krankheitsentstehung ein und wirkt so einer Krankheitsprogression entgegen, indem die natürliche und strukturstabilisierende Wirkung der TTR-Variante T119M imitiert und eine nahezu vollständige Stabilisierung des TTR-Tetramers ermöglicht wird. Dieser innovative Wirkmechanismus zielt somit darauf ab, die physiologische Struktur des Tetramers nicht nur zu bewahren, sondern durch die Ausbildung zusätzlicher Wasserstoffbrückenbindungen noch weiter zu stabilisieren und unterscheidet sich dementsprechend deutlich von anderen bisher existierenden krankheitsmodulierenden Behandlungsoptionen, die eine Stabilisierung des TTR-Tetramers durch andere teils weniger umfassende und weniger spezifische Wechselwirkungen an der Bindungsstelle des natürlichen Liganden T4 erreichen [1, 2].

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier soll der medizinische Nutzen von Acoramidis und der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen gegenüber der zVT für die Behandlung von Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie bewertet werden.

Patientenpopulation

Die relevante Zielpopulation für Acoramidis in diesem Nutzendossier umfasst erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM), für die Acoramidis zugelassen ist und für die die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Acoramidis in der randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen, doppelblinden ATTRibute-CM-Studie belegt wurde.

Intervention

Die zu bewertende Intervention besteht aus der Gabe des zu bewertenden Arzneimittels Acoramidis. Acoramidis liegt als Filmtablette mit der Wirkstärke 356 mg Acoramidis (entspricht 400 mg Acoramidis-Hydrochlorid) vor. Entsprechend der Fachinformation beträgt die empfohlene Tages- und zugleich Höchstdosis von Acoramidis dauerhaft zweimal täglich 2 Filmtabletten, oral verabreicht [3].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt im vorliegenden Nutzendossier gegenüber der vom G-BA festgelegten aktuellen zVT im Anwendungsgebiet – Tafamidis – anhand patientenrelevanter Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit.

Für eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV müsste Acoramidis jedoch mit der für die Nutzenbewertung von Tafamidis herangezogenen zVT – Best Supportive Care – verglichen werden, welche zum Zeitpunkt der Studienplanung und Studienbeginn von ATTRibute-CM gültig als Therapiestandard und vom G-BA als zVT in der Indikation angesehen wurde.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzenbewertung werden Ergebnisse zu Endpunkten herangezogen, die anerkannte, patientenrelevante Therapieziele im Anwendungsgebiet abbilden. Diese umfassen Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit. Die einzelnen Endpunkte sind zusammen mit der Darstellung der innerhalb der zur Bewertung herangezogenen Studien verwendeten Operationalisierung sowie der Begründung ihrer Patientenrelevanz und Validität in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt.

Studientyp(en)

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen wird auf Basis von RCT bewertet.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Selektionskriterien für RCT mit Acoramidis für einen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Um Studien zu identifizieren, welche die Bewertung des Zusatznutzens von Acoramidis unter der oben beschriebenen Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 ermöglichen, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für eine systematische Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis definiert. Diese beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte, das Studiendesign sowie den Publikationstyp (siehe Tabelle 4-3) Ein Kriterium wird als erfüllt angesehen, wenn mindestens 80 % der Patienten einer Studie das Kriterium erfüllen.

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis für direkte Vergleiche

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
Population	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)	Andere Anwendungsgebiete bzw. Patientenpopulationen Studie an Kindern und Jugendlichen <18 Jahre	A1
Intervention	Acoramidis gemäß Fachinformation	Andere Interventionen	A2

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
Vergleichstherapie	Tafamidis 61 mg gemäß Fachinformation (für die ATTR-CM)	Andere Therapien als Tafamidis, Tafamidis in abweichender Dosierung von der für die ATTR-CM zugelassenen	A3
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit	Es werden keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet	A4
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	Keine RCT	A5
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen	A6
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung der Methodik und der Ergebnisse (z. B. Vollpublikationen, Ergebnisberichte aus Studienregistern oder verfügbare Studienberichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen)	Abweichende Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Konferenzabstracts, Poster), keine Vollpublikationen, Studienberichte oder Studienergebnisdatenbankeinträge ohne verfügbare oder nicht ausführliche Ergebnisdarstellung Mehrfachpublikationen oder Publikationen, in denen keine zusätzlichen (zu bereits identifizierten Studien) Informationen berichtet werden	A7
ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy); CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)			

Begründung der gewählten Einschlusskriterien:*Population:*

Die gewählten Einschlusskriterien ergeben sich aus der Fachinformation für Acoramidis [3]. Somit wird nach Evidenz für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie gesucht.

Intervention:

In die Nutzenbewertung werden Studien eingeschlossen, in denen als Intervention das zu bewertende Arzneimittel Acoramidis in der in der Fachinformation angegebenen Dosierung gegeben wird. Die empfohlene Dosierung von Acoramidis für die ATTR-CM beträgt insgesamt 712 mg (2 Tabletten je 356 mg, äquivalent zu 400 mg Acoramidis-Hydrochlorid pro Tablette) oral zweimal täglich [3].

Vergleichstherapie:

Im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 26. Januar 2022 (siehe Modul 3) hat der G-BA als zVT für Acoramidis im Anwendungsgebiet ATTR-CM Tafamidis benannt. Dementsprechend werden Studien berücksichtigt, welche als Vergleichstherapie Tafamidis in der für die ATTR-CM zugelassenen Dosierung beinhalten. Tafamidis wurde im Februar 2020 zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie zugelassen. Die empfohlene Dosierung von Tafamidis zur Behandlung der ATTR-CM beträgt 61 mg, einmal täglich oral eingenommen. Sie ist bioäquivalent zu 80 mg Tafamidis-Meglumin [4].

Endpunkte:

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Studien berücksichtigt, welche Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit, berichten.

Studientyp:

Die RCT stellen den Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit dar und liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Nutzenbewertung. Daher wird nur dieser Studientyp berücksichtigt.

Studiendauer:

In dem einzigen bislang vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet ATTR-CM (für Tafamidis) gab das IQWiG in der Nutzenbewertung vor, dass Studien mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen herangezogen werden [5]. Dieser Einschätzung wird gefolgt und dementsprechend die Suche auf Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen beschränkt. Zudem wird eine Studienlänge von mindestens 24 Wochen auch in der EMA-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz empfohlen [6].

Publikationstyp:

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Vollpublikationen bzw. Studienberichte berücksichtigt, die dem CONSORT-Standard entsprechen. Zudem gilt, dass die Publikationsform ausreichend Informationen liefern muss, um die Informationen zu der Methodik und die Ergebnisse zu beurteilen. Es werden daher nur Studien mit berichteten Ergebnissen in Form einer Vollpublikation, eines Studienberichts oder einer ausführlichen Darstellung in Studienregistern berücksichtigt. Kongressabstracts, Kommentare, Reviews, Editorials oder Poster werden als nicht valide für die Bewertung angesehen. Selektionskriterien für RCT mit

dem zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis für einen indirekten Vergleich mit der zVT Tafamidis.

Sollten bei der Suche nach direkt vergleichenden Studien keine passenden Studien zur Beantwortung der Fragestellung identifiziert werden, wird nach Studien für indirekte Vergleiche gesucht mit:

- dem zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis
- der zVT Tafamidis

Die entsprechend angepassten Ein- und Ausschlusskriterien für Studien für indirekte Vergleiche mit Acoramidis sind in Tabelle 4-4 dargestellt, die Kriterien für Studien mit der zVT Tafamidis in Tabelle 4-5.

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis für indirekte Vergleiche

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
Population	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)	Andere Anwendungsgebiete bzw. Patientenpopulationen Studie an Kindern und Jugendlichen <18 Jahre	A1
Intervention	Acoramidis gemäß Fachinformation	Andere Interventionen	A2
Vergleichstherapie	Keine Einschränkungen		A3
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit	Es werden keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet	A4
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	Keine RCT	A5
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen	A6

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung der Methodik und der Ergebnisse (z. B. Vollpublikationen, Ergebnisberichte aus Studienregistern oder verfügbare Studienberichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen)	Abweichende Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Konferenzabstracts, Poster), keine Vollpublikationen, Studienberichte oder Studienergebnisdatenbankeinträge ohne verfügbare oder nicht ausführliche Ergebnisdarstellung Mehrfachpublikationen oder Publikationen, in denen keine zusätzlichen (zu bereits identifizierten Studien) Informationen berichtet werden	A7
ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)			

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit der zVT Tafamidis für indirekte Vergleiche gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
Population	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)	Andere Anwendungsgebiete bzw. Patientenpopulationen Studie an Kindern und Jugendlichen <18 Jahre	A1
Intervention	Tafamidis 61mg gemäß Fachinformation (für die ATTR-CM)	Andere Therapien als Tafamidis, Tafamidis in abweichender Dosierung von der für die ATTR-CM zugelassenen	A2
Vergleichstherapie	Keine Einschränkungen		A3

Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit	Es werden keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet	A4
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	Keine RCT	A5
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen	A6
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung der Methodik und der Ergebnisse (z. B. Vollpublikationen, Ergebnisberichte aus Studienregistern oder verfügbare Studienberichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen)	Abweichende Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Konferenzabstracts, Poster), keine Vollpublikationen, Studienberichte oder Studienergebnisdatenbankeinträge ohne verfügbare oder nicht ausführliche Ergebnisdarstellung Mehrfachpublikationen oder Publikationen, in denen keine zusätzlichen (zu bereits identifizierten Studien) Informationen berichtet werden	A7
ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)			

Begründung der gewählten Einschlusskriterien:

Für einen indirekten Vergleich ergeben sich bezüglich der Selektionskriterien Population, Endpunkte, Studientyp, Studiendauer und Publikationstyp keine Abweichungen gegenüber den bereits begründeten Selektionskriterien für RCT mit Acoramidis für einen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Abweichend hierfür wird bei der Suche nach geeigneten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis für einen indirekten Vergleich mit der zVT Tafamidis die Vergleichstherapie in den Studien nicht eingeschränkt. Auch wenn dabei Studien unabhängig von der Vergleichstherapie identifiziert werden, so ist letztendlich ein indirekter Vergleich über einen Brückenkomparator dann möglich, wenn sowohl für das zu bewertende Arzneimittel Acoramidis (als Intervention) als auch für die zVT Tafamidis (als Intervention) Studien mit derselben Vergleichstherapie vorliegen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische bibliografische Recherche wurde mit dem Ziel durchgeführt, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis zu identifizieren, die einen Vergleich mit der vom G.BA bestimmten zVT ermöglichen. Die Suche erfolgte über die Suchplattform OVID® und umfasste die Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Für jede der Datenbanken wurde eine individuelle Suchstrategie erstellt und alle identifizierten Quellen wurden nach den in Tabelle 4-3 bis Tabelle 4-5 dargestellten prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die Fokussierung auf RCT erfolgte am Ende der jeweiligen Suchstrategie für EMBASE und MEDLINE mittels des von Wong publizierten Filters. Die Datenbank zum Cochrane Central Register of Controlled Trials, die im Rahmen der beschriebenen Recherche durchsucht wurde, umfasst auch Einträge aus verschiedenen Studienregistern. Diese identifizierten Quellen wurden anhand des Abstracts und der zugehörigen Studienregistereinträge auf nutzenbewertungsrelevante Studien überprüft und zunächst gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien bewertet. Da jedoch die Einträge zu nutzenbewertungsrelevanten Studien keine vollständigen Publikationen darstellen, wurden sie im Zuge der bibliografischen Recherche ausgeschlossen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die relevanten Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 und Abschnitt 4.3.2.1.1 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR,

www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Ziel der Suche in Studienregistern war es, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis zu identifizieren, die einen Vergleich mit der vom G-BA bestimmten zVT der ermöglichen. Die Suche erfolgte in den Registern ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) sowie dem European Union Clinical Trials Register (EU-CTR). Für jedes Register wurde eine individuelle Suchstrategie erstellt (Anhang 4-B). Alle identifizierten Studienregistereinträge wurden nach den in Tabelle 4-3 bis Tabelle 4-5 dargestellten prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Des Weiteren wurden die Studienergebnisdatenbanken des Arzneimittel-Informationssystems (AMIS) sowie der EMA auf Ergebnisse zu nutzenbewertungsrelevanten Studien durchsucht, die im Zuge der Recherche in den oben genannten Studienregistern identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der systematischen Recherche in Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 für die Suche nach Studien für einen direkten Vergleich sowie in Abschnitt 4.3.2.3.1 für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich beschrieben.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Am 03.03.2025 erfolgte eine Suche auf der Internetseite des G-BA nach Daten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis für einen direkten Vergleich. Die Stichwortsuche umfasste die Intervention („Acoramidis“, „BEYONTTRA“ und „AG10“) sowie die Suche nach den im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Studien.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Darüber hinaus wurde auf der Internetseite des G-BA analog nach RCT für einen indirekten Vergleich, also nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis sowie der vom G-BA definierten zVT Tafamidis gesucht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch Literatur- und Registersuche ermittelten Treffer wurden auf Basis der in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3 bis Tabelle 4-5) festgelegten Kriterien unabhängig voneinander von zwei Personen gesichtet und zunächst basierend auf Titel und Abstract bewertet. Die Sichtung des Volltextes erfolgte in Fällen, in denen durch den Titel/Abstract kein eindeutiger Ein- oder Ausschluss festgelegt werden konnte. Abweichende Einschätzungen zwischen den prüfenden Personen wurden diskutiert und ggfs. unter Miteinbeziehung einer dritten Person konsentiert, wobei jeweils die festgelegten Kriterien die Grundlage zur Entscheidungsfindung darstellten.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise erfolgte zunächst auf Basis der eingeschlossenen Studien und anschließend separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene umfasste:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien),
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien),
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen,
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung und
- Sonstige Aspekte

Auf die Aspekte „zeitliche Parallelität der Gruppen“ und „Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren“ wurde nicht eingegangen, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien eingeschlossen wurden.

Die Beurteilung von Verzerrungsaspekten der Ergebnisse auf Endpunktebene umfasste:

- Verblindung der Endpunkterheber,
- Umsetzung des ITT-Prinzips,
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung,
- Sonstige Aspekte

Die Studien wurden im Einzelnen mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F evaluiert. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung wurde verstanden, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend (d. h. auf Studienebene) anhand der oben aufgeführten Aspekte als niedrig oder hoch eingestuft. Falls dieses bereits als hoch eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch als hoch bewertet. Ansonsten fanden die endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgt anhand des CONSORT-Statements. Hierzu werden soweit verfügbar die relevanten Informationen aus CSP, SAP und CSR entnommen und dargestellt. Es wird gemäß Dossiervorlage das CONSORT-Statement in Anhang 4-A ausgefüllt und ein Flow-Chart erstellt. Darüber hinaus werden wichtige Studiencharakteristika in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Die Beschreibung der Studienpopulationen erfolgt auf Basis der erfassten Patientencharakteristika zu Baseline. Diese umfassen demografische und krankheitsspezifische Informationen sowie die medizinische Vorgeschichte. Dabei werden, sofern vorhanden, folgende Charakteristika berücksichtigt:

Demografische und allgemeine Charakteristika

- Alter

- Geschlecht
- Gewicht
- Körpergröße
- BMI
- Abstammung
- Ethnie
- Region

Baseline-Charakteristika und krankheitsspezifische Charakteristika

- Zeit seit der Diagnose
- TTR-Genotyp
- Genotyp der Mutation
- NYHA-Klasse zu Baseline
- NT-proBNP-Level zu Baseline
- eGFR zu Baseline
- Blutdruck – systolisch zu Baseline
- Blutdruck – diastolisch zu Baseline
- Puls zu Baseline
- NAC ATTR-Stadium zu Baseline
- TTR-Level zu Baseline
- 6MWT zu Baseline
- EQ-5D VAS zu Baseline
- KCCQ zu Baseline

Zudem wird die Krankheitsgeschichte und Komorbiditäten, die relevante Begleitmedikation zu Studieneinschluss, die Stratifikationsfaktoren zu Baseline, sowie entsprechende Hintergrundtherapie während der Studie, der Studienstatus der Patienten (inklusive der Gründe für Abbruch der Studienmedikation oder der Studie), sowie der Anteil der Patienten mit

Herztransplantation, Lebertransplantation, mechanischer Kreislaufunterstützung oder Tafamidis-Initiierung während der Studie dargestellt.

Statistische Auswertung

Analysepopulationen

Folgende Analysepopulationen werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

ITT-Population

Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens eine Wirksamkeitsuntersuchung nach Baseline erhalten haben. Hierbei wurden die Teilnehmer bei der Auswertung ihrem bei der Randomisierung zugeteilten Studienarm (Acoramidis oder Placebo) zugeordnet, unabhängig davon, welche Studienmedikation sie erhielten. Die ITT-Population stellt die Population für die Hauptanalysen in dieser Nutzenbewertung dar. Gemäß dem ITT-Prinzip werden alle Patienten gemäß der geplanten Behandlung ausgewertet.

mITT-Population

Die modified Intention-to-Treat (*mITT*)-Population umfasst alle randomisierten Teilnehmer, die die Kriterien der ITT-Population erfüllen und zu Baseline eine eGFR von ≥ 30 ml/min/1,73 m² aufwiesen. Hierbei wurden die Teilnehmer bei der Auswertung ihrem bei der Randomisierung zugeteilten Studienarm (Acoramidis oder Placebo) zugeordnet, unabhängig davon, welche Studienmedikation sie erhielten. Da im Rahmen des Dossiers, um das ITT-Prinzip zu erfüllen, die ITT-Population herangezogen wird, sind die Ergebnisse für die *mITT*-Population nur in Modul 5 abgelegt.

Safety-Population

Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Hierbei wurden die Teilnehmer bei der Auswertung der tatsächlich erhaltenen Medikation (Acoramidis oder Placebo) zugeordnet.

Principal-Stratum Population

Die *Principal-Stratum*-Population umfasst alle randomisierten Teilnehmer, die die Kriterien der ITT-Population erfüllen exklusive aller Teilnehmer, die in der Studie zu irgendeinem Zeitpunkt Tafamidis erhielten. Hierbei wurden die Teilnehmer bei der Auswertung der tatsächlich erhaltenen Medikation (Acoramidis oder Placebo) zugeordnet. Analysen der *Principal-Stratum* Population sind in Anhang 4-G abgelegt. Im Hauptteil des Dossiers ist als alternative Methode zum Umgang mit der Möglichkeit Tafamidis im Rahmen der Hintergrundtherapie zu erhalten, die Hypothetical-Strategy-Analysen als Sensitivitätsanalysen, dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4)

Datenschnitte

Die Studie ATTRIBUTE-CM bestand aus zwei Teilen, Teil A und Teil B. Teil A umfasste die Behandlung mit Acoramidis über 12 Monate, Teil B dann anschließend die Behandlung mit

Acoramidis bis Monat 30. Da es sich bei der ATTR-CM um eine chronische, lebensverkürzende Erkrankung handelt, werden zur Betrachtung der langfristigen Wirkung von Acoramidis primär die Ergebnisse zum längsten verfügbaren Beobachtungszeitpunkt, nach 30 Monaten, herangezogen. Der finale Database Lock fand zum 06. Juli 2023 statt. Die Ergebnisse zu 12 Monaten werden ergänzend dargestellt und sind im Anhang 4-G abgebildet.

Patientenrelevante Endpunkte

In Übereinstimmung mit der Verfahrensordnung des G-BA (§ 3 Absatz 1 und 2 im 5. Kapitel der VerfO) werden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien „Mortalität“, „Morbidität“, „Lebensqualität“ und „Sicherheit“ zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Acoramidis dargestellt.

Die patientenrelevanten Endpunkte umfassen:

Mortalität

- Gesamtmortalität
- Kardiovaskulär-bedingte Mortalität

Morbidität

- Gesamthospitalisierungen
- Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen inklusive Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz
- Belastbarkeit mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWT)
- Gesundheitszustand mittels visueller Analogskala des European Quality of Life Gesundheitsfragebogens (EQ-5D VAS)
- Transthyretin (TTR)-Level
- NT-proBNP-Level

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ):
 - Overall Summary Score (OSS)
 - Domänen des KCCQ (Körperliche Beeinträchtigung, Lebensqualität, Selbstwirksamkeit, Soziale Beeinträchtigung, Symptomlast, Symptommhäufigkeit, Stabilität der Symptome)
 - Total Symptom Score (TSS) und der Clinical Summary Score (CSS)

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse:
 - Gesamtraten der UE, SUE, UR nach Schweregrad, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und Todesfällen aufgrund von UE
 - UE ohne Krankheitsbezogene UE (SOC Herzerkrankungen)
 - UE nach SOC und PT

Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte

Zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden in Übereinstimmung mit der Verfahrensordnung des G-BA § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfo des G-BA Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen.

Mortalität

Gesamtmortalität

Operationalisierung

Die *Gesamtmortalität* wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Patienten, welche eine Herztransplantation oder die Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung (Cardiac Mechanical Assist Device, CMAD) erhielten, wurden ebenfalls als Todesfall gezählt. Patienten, die das betreffende Ereignis nicht erreichten, wurden für die Ereigniszeitanalysen zum Zeitpunkt, an dem diese zuletzt lebend beobachtet wurden, zensiert.

Da die Gesamtmortalität unter Zählung von Herztransplantationen und der Implantation einer CMAD die Hauptanalyse dieses Endpunktes in der Studie darstellt, wird sie auch in diesem Nutzendossier präsentiert. CMAD war definiert als eine dauerhafte CMAD, die bei einem Studienteilnehmer mit Herzinsuffizienz im Endstadium als Überbrückung bis zur Transplantation oder auch als Zieltherapie fungierte. Vorübergehende mechanische Unterstützung des Herzens wurde nicht als CMAD betrachtet. Darüber hinaus wurden andere kardiale Herzinterventionen wie Herzschrittmacher, implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren, kardiale Resynchronisationstherapie, perkutane Koronarintervention, Koronararterien-Bypass-Operation, perkutane Herzklappenintervention oder -chirurgie nicht als CMAD betrachtet.

Die Ereignisse, die zur Betrachtung der Gesamtmortalität, der kardiovaskulär-bedingten Mortalität und der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen erhoben wurden, wurden von einem Clinical Events Committee (CEC) beurteilt. Todesfälle wurden vom CEC in kardiovaskulär-bedingten Tod, nicht-kardiovaskulär-bedingten Tod und Todesfälle mit unbekannter Ursache eingeteilt. Das CEC überprüfte und bewertete die von den Prüfern

gemeldeten Todesfälle, Herztransplantationen und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung, um zu verifizieren, dass sie der Definition der im Studienprotokoll festgelegten Wirksamkeitsendpunkte entsprachen. Ereignisse, die nicht der Definition des Endpunkts entsprachen, wurden nicht in die Analyse aufgenommen.

Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde sowohl als Ereigniszeitanalyse ausgewertet als auch der Behandlungsunterschied nach 30 Monaten als binäre Analyse zur Betrachtung der langfristigen Wirkung dargestellt.

Für den Endpunkt „**Gesamtmortalität**“ werden im vorliegenden Dossier in Abschnitt 4.3 folgende Analysen dargestellt:

- Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis)
- Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen nicht als Ereignis)
- Zeit von Randomisierung zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis)
- Zeit von Randomisierung zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen nicht als Ereignis)

Als Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population sind die Hypothetical-Strategy-Analysen dargestellt. Zusätzlich sind Ergebnisse zu Monat 12 im Anhang 4-G dargestellt.

Validität und Patientenrelevanz

Die Validität des Endpunktes Gesamtmortalität ist durch die eindeutige und objektive Definition gegeben. Das dem Endpunkt zugrunde liegende Ereignis ist eindeutig feststellbar und nicht durch die Interpretation eines Endpunkterhebers subjektiv beeinflussbar.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Aus dieser Definition ergibt sich direkt die Patientenrelevanz des Endpunkts Gesamtmortalität, da die Verlängerung des Überlebens erhoben werden kann, welche für den Patienten immer von höchster Relevanz ist. In früheren Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation ATTR-CM wurde der Endpunkt Gesamtüberleben von G-BA und IQWiG ebenfalls als patientenrelevant und valide bestätigt [7, 8].

Kardiovaskulär-bedingte Mortalität

Operationalisierung

Die *kardiovaskulär-bedingte Mortalität* war als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis definiert. Für die kardiovaskulär-bedingte Mortalität wurden alle Todesfälle berücksichtigt, die vom CEC als auf kardiovaskuläre Ursache oder eine unbestimmte Ursache zurückzuführen eingestuft wurden.

Per CEC-Charter umfassten die kardiovaskulären Ursachen den Tod infolge eines akuten Myokardinfarkts, den plötzlichen Herztod, Tod aufgrund von Herzversagen, Tod infolge eines Schlaganfalls kardioembolischen, vaskulären oder nicht-traumatischen Ursprungs, Tod aufgrund von kardiovaskulären Eingriffen, Tod aufgrund einer kardiovaskulären Blutung und Tod aufgrund anderer kardiovaskulärer Ursachen.

Hingegen wurden folgende Todesursachen als nicht-kardiovaskulär definiert: Pulmonale, renale, gastrointestinale, hepatobiliäre Ursachen, Ursachen zusammenhängend mit der Bauchspeicheldrüse, Infektionen, Entzündungen, Blutungen (sofern es sich nicht um kardiovaskuläre Blutungen handelt), nicht-kardiovaskuläre Eingriffe oder Operation, Verletzungen, Selbstmord, Reaktion auf ein nicht verschreibungspflichtiges Medikament oder Überdosierung, Reaktion auf verschreibungspflichtige Medikamente oder Überdosierung, neurologische Erkrankungen, Tumore oder andere nicht-kardiovaskuläre Ursachen.

Eine unbestimmte Todesursache lag gemäß Definition der CEC-Charter bei einem Todesfall vor, der nicht auf eine der oben genannten Kategorien von Todesfällen entweder aus kardiovaskulärer oder nicht-kardiovaskulärer Ursache zurückzuführen ist. Die Unmöglichkeit, die Todesursache zu klassifizieren, kann auf fehlende Informationen zurückzuführen sein (z. B. wenn die einzige verfügbare Information „Patient verstorben“ ist) oder wenn es nicht genügend unterstützende Informationen oder Details gibt, um die die Todesursache konkret zu bestimmen.

Für die kardiovaskulär-bedingte Mortalität in der im Studienprotokoll präspezifizierten Definition wurden alle Todesfälle berücksichtigt, die vom CEC auf kardiovaskuläre Ursachen zurückgeführt wurden.

Herztransplantationen und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung wurden für die kardiovaskulär-bedingte Mortalität analog zum Endpunkt Gesamtmortalität berücksichtigt.

Für den Endpunkt „**kardiovaskulär-bedingte Mortalität**“ werden im vorliegenden Dossier in Abschnitt 4.3 folgende Analysen dargestellt:

- Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis)
- Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen nicht als Ereignis)

- Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis)
- Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen nicht als Ereignis)

Als Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population sind die Hypothetical-Strategy-Analysen dargestellt. Zusätzlich sind Ergebnisse zu Monat 12 im Anhang 4-G dargestellt.

Validität und Patientenrelevanz

In klinischen Studien zu Herzinsuffizienz gilt die kardiovaskulär-bedingte Mortalität als ein anerkannter und valider Endpunkt unter Experten für Kardiologie in Europa [9]. Auch entsprechend der EMA-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz kann anhand dieses Endpunkts der Krankheitsprozess adäquat abgebildet werden und dementsprechend für die Bewertung der Wirksamkeit herangezogen werden [6]. Die Patientenrelevanz des Endpunkts kardiovaskulär-bedingte Mortalität ist unbestritten, da die Verlängerung des Überlebens für den Patienten grundlegend patientenrelevant ist. Infolgedessen wurde dieser vom G-BA als valider und patientenrelevanter Endpunkt in diversen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet Herzinsuffizienz unterstützend dargestellt [10-14] und in früheren Nutzenbewertungen in der ATTR-CM ebenfalls ergänzend berücksichtigt [7, 8]. Insbesondere in der vorliegenden Indikation, in der Patienten hauptsächlich aufgrund kardiovaskulärer Ursachen, zumeist an akutem Herzversagen, versterben [15, 16], gewinnt die kardiovaskulär-bedingte Mortalität an besonderer Bedeutung.

Morbidität

Gesamthospitalisierungen

Operationalisierung

Der Endpunkt der *Gesamthospitalisierungen* umfasste Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache und wurde in der Studie ATTRIBUTE-CM im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der Endpunkt Gesamthospitalisierungen analog zu dem Endpunkt kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen ausgewertet und dargestellt.

Für den Endpunkt „**Gesamthospitalisierungen**“ werden im vorliegenden Dossier in Abschnitt 4.3 folgende Analysen dargestellt:

- Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten
- Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten

Als Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population sind die Hypothetical-Strategy-Analysen dargestellt.

Validität und Patientenrelevanz

Auch Hospitalisierungen jeglicher Ursache sind per se patientenrelevant, da diese generell eine erhebliche Beeinträchtigung der Patienten in ihren alltäglichen Aktivitäten verursachen und damit auch ihre Lebensqualität beeinträchtigen. Die Erkrankung ATTR-CM verläuft chronisch progredient und ist gekennzeichnet durch das Vorliegen einer Herzinsuffizienz, häufig in Form einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, HFpEF) [17]. Patienten mit Herzinsuffizienz zeichnen sich in der Regel durch eine hohe Morbidität und auch durch wiederkehrende Hospitalisierungen, häufig aufgrund von episodisch auftretenden klinischen Verschlechterungen, sogenannten Dekompensationen aus. Neben den Dekompensationen können noch andere krankheitsbedingte Komplikationen wie beispielsweise das Auftreten von Herzrhythmusstörungen zu Hospitalisierungen führen. Eine Vermeidung bzw. Reduktion von Hospitalisierungen ist neben der Senkung der Morbidität und der Vermeidung bzw. Verzögerung der Progression der Erkrankung eines der Hauptziele der Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz. Häufige Krankenhauseinweisungen sind nicht nur ein Zeichen für das Fortschreiten der Erkrankung, sondern beeinflussen auch die Lebensqualität der Patienten nachhaltig. Die Patientenrelevanz des Endpunkts ergibt sich folglich aus der unmittelbaren Wahrnehmung der Krankheitsintensivierung. Die Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, mussten bereits eine Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz aufweisen (definiert durch mindestens eine vorherige Hospitalisierung oder klinische Hinweise auf eine Herzinsuffizienz ohne vorherige Hospitalisierung, sowie einem NT-proBNP-Wert ≥ 300 pg/ml bei der Screening-Untersuchung) wodurch deutlich wird, dass es sich um bereits belastete Patienten handelt. Vor diesem Hintergrund ist der Endpunkt Gesamthospitalisierungen besonders relevant für dieses Patientenkontinuum. Auch im früheren Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet ATTR-CM sah der G-BA den Endpunkt Gesamthospitalisierung als patientenrelevant an und berücksichtigte ihn bei der Ableitung des Zusatznutzens [7, 10-14].

Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen

Operationalisierung

Der Endpunkt *kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen* war im Studienprotokoll der Studie ATTRIBUTE-CM als Wirksamkeitsendpunkt prädefiniert, und umfasste sowohl kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen als auch Events of Clinical Interest (EOCI). Eine kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung war definiert als eine nicht-elektive Aufnahme ins Krankenhaus aufgrund von kardiovaskulärer Morbidität, die zu einem Aufenthalt von ≥ 24 Stunden führte. Die Gründe wurden hier den Kategorien koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Aortenaneurysma, Herzklappenerkrankung, Herzrhythmusstörungen, Herztransplantation, Implantation eines Herzkatheterunterstützungssystems, Perikardiozentese, Arterien-Bypass, Venenthrombose oder Lungenembolie oder Andere zugeordnet. Ein EOCI wurde definiert als ein ungeplanter medizinischer Besuch von < 24 Stunden aufgrund einer Herzinsuffizienz. Diagnose und Intervention mussten bei einem EOCI-Besuch darlegen, dass der Zweck des Besuchs eine intravenöse Diuretikatherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz oder einer Primärdiagnose von Herzinsuffizienz diene und das Ereignis nicht die Kriterien für eine kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung erfüllte.

Für den Endpunkt „**Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen**“ werden im vorliegenden Dossier in Abschnitt 4.3 folgende Analysen dargestellt:

- Anteil der Patienten mit mindestens einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten
- Anteil der Patienten mit mindestens einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten (inklusive EOCI)
- Zeit von Randomisierung bis zur ersten kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten
- Zeit von Randomisierung bis zur ersten kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten (inklusive EOCI)
- Jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen
- Jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen (inklusive EOCI)

Zusätzliche Analysen:

- Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Monaten
- Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Monaten

Als Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population sind die Hypothetical-Strategy-Analysen dargestellt.

Validität und Patientenrelevanz

Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ursachen sind klinisch relevant und patientenrelevant. Im Falle der Herzinsuffizienz steht diese direkt mit der Progression sowie der Prognose der Erkrankung in Verbindung und sowohl die Dauer als auch die Häufigkeit der Hospitalisierung werden mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. In früheren Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet ATTR-CM, merkte auch das IQWiG in der Nutzenbewertung an, dass es in dieser Indikation sowohl relevant ist, die Vermeidung von kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen zu betrachten als auch die Reduzierung der Rate dieser Hospitalisierungen [5].

Darüber hinaus hat der G-BA die Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulären Ursachen oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in früheren Nutzenbewertungsverfahren im Gebiet der Herzinsuffizienz, sowie auch der ATTR-CM als patientenrelevant betrachtet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen oder ergänzend dargestellt [7, 8, 11, 13, 14].

Die kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung umfasst Hospitalisierungsereignisse, die über die Endpunkte „Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung“, „Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung“ und „Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung“ erfasst wurden sowie außerdem dringende Hospitalisierungen aufgrund anderer kardiovaskulärer Ursachen, wie z. B. Brustschmerzen, Herzrhythmusstörungen oder Lungenembolien. Die Gründe wurden hier den Kategorien koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Aortenaneurysma, Herzklappenerkrankung, Herzrhythmusstörungen, Herztransplantation, Implantation eines Herzkatheterunterstützungssystems, Perikardiozentese, Arterien-Bypass, Venenthrombose oder Lungenembolie oder Andere zugeordnet. Die kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung bildet daher den Behandlungseffekt auf die kardiovaskuläre Morbidität anhand von schwerwiegenden Ereignissen und somit auch die Patientenrelevanz besonders gut ab.

Im Bereich der HFpEF hob der G-BA außerdem hervor, dass Patientinnen und Patienten in der Regel aufgrund einer Verschlechterung ihrer Herzinsuffizienzsymptome hospitalisiert werden und daher die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz als Indikator für den klinischen Zustand einer Symptomverschlechterung angesehen werden konnte. Der Endpunkt "Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz" bot somit in diesen Verfahren wertvolle Einblicke in die krankheitsspezifische Morbidität und wurde in diesem Kontext zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen [11, 14].

Analog sind Patienten mit ATTR-CM ebenfalls schwer betroffen, daher sollte dies auch auf die Indikation ATTR-CM angewendet werden und die Endpunkte Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Zusätzliche Analyse: Kombinierte hierarchische Endpunkte

Operationalisierung

Als zusätzliche Analyse wird die hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen dargestellt. Die hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen war im Studienprotokoll der Studie ATTRIBUTE-CM ursprünglich als primärer Endpunkt definiert.

Der primäre Endpunkt wurde mit dem Finkelstein-Schönfeld-Test (F-S-Test) analysiert, einem etablierten nichtparametrischen Test, der zur Bewertung eines Behandlungseffekts für einen Endpunkt mit mehreren Komponenten verwendet wird [18] und bei dem jeder Teilnehmer mit jedem anderen Teilnehmer innerhalb jedes Stratum paarweise verglichen wird. Die Reihenfolge der einzelnen Komponenten im hierarchischen Endpunkt entspricht hierbei ihrer klinischen Auswirkung.

Folgende kombinierte Endpunkte werden als zusätzliche Analysen dargestellt:

- Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen

Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit mittels 6MWT

Operationalisierung

Durch die Erkrankung ATTR-CM resultieren erhebliche Einschränkungen der körperlichen Funktion und Belastbarkeit der Patienten, welche starke Einschränkungen im Alltag mit sich bringen. Der *6-Minuten-Gehtest* (6-Minute Walk Test, 6MWT) stellt ein gut etabliertes Instrument zur Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit dar. Im Rahmen dieses Tests wird die Gehstrecke ermittelt, die ein Patient innerhalb von sechs Minuten zwischen zwei festgelegten Punkten auf ebenem Untergrund zurücklegen kann. Der 6MWT wurde in der Studie ATTRIBUTE-CM auf der Grundlage der Richtlinien der American Thoracic Society durchgeführt [19].

Für den Endpunkt „6MWT“ werden im vorliegenden Dossier in Abschnitt 4.3 folgende Analysen dargestellt:

- Veränderung der Belastbarkeit im 6MWT von Baseline bis zu Monat 30

Als Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population sind die Hypothetical-Strategy-Analysen dargestellt. Zusätzlich sind Ergebnisse zu Monat 12 im Anhang 4-G dargestellt.

Validität und Patientenrelevanz

Der 6MWT ist ein etablierter und häufig angewendeter Endpunkt zur Erhebung der Belastbarkeit von Patienten. Er eignet sich insbesondere auch für Patienten mit Herzinsuffizienz. Der 6MWT ist auch für Patienten mit einer ATTR-CM zur Beurteilung der krankheitsbezogenen Symptomatik bedeutend, da die Herzinsuffizienz die wichtigste klinische Manifestation dieser Erkrankung darstellt. [20].

Eine unbehandelte ATTR-CM ist durch eine unaufhaltsame Abnahme der funktionellen Kapazität des Herzens und einer entsprechenden Verschlechterung der Ergebnisse des 6MWT gekennzeichnet [21]. Ein Erhalt oder eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und der Leistungsfähigkeit ist für die Patienten von unmittelbarer Bedeutung, daher stellt der 6MWT einen validen und patientenrelevanten Endpunkt dar. In früheren Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet wurde der 6MWT vom G-BA als patientenrelevant betrachtet [7, 8].

EQ-5D VAS

Operationalisierung

Der *European Quality of Life 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen* (EQ-5D) ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands in fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstversorgungsfähigkeit, alltägliche Aktivitäten, Schmerz/körperliche Beschwerden sowie Ängste/Niedergeschlagenheit. Zusätzlich ermöglicht die EQ-5D-VAS-Domäne den Patienten, ihren Gesundheitsstatus insgesamt auf einer 100-Punkte-Skala selbst zu bewerten [22].

Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Daten der EQ-5D VAS dargestellt, da der EQ-5D Index einen aggregierten Nutzwert darstellt, der von G-BA und IQWiG im Allgemeinen nicht zur Bewertung herangezogen wird. Zur Erhebung des Gesundheitszustandes mithilfe der EQ-5D VAS wurden die Patienten gebeten, ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 anzugeben, wobei 0 den schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand und 100 den besten denkbaren Gesundheitszustand darstellt. Die Patienten gaben ihren aktuellen, allgemeinen Gesundheitszustand an, indem sie an entsprechender Stelle auf der Skala ein Kreuz setzten. Als Relevanzschwelle wird im Dossier 15% der Skalenspannweite der VAS herangezogen, also eine Verbesserung um 15 Punkte [23].

Für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ werden im vorliegenden Dossier in Abschnitt 4.3 folgende Analysen dargestellt:

- Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30
- Veränderung in der EQ-5D VAS von Baseline bis zu Monat 30

Als Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population sind die Hypothetical-Strategy-Analysen dargestellt. Zusätzlich sind Ergebnisse zu Monat 12 im Anhang 4-G dargestellt.

Validität und Patientenrelevanz

Der EQ-5D wurde in sechs Ländern in unterschiedlichen Patientenpopulationen validiert, darunter auch acht Patientengruppen mit chronischen Erkrankungen [24]. Für die Erhebung des Gesundheitszustandes bei kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere Herzinsuffizienz, wird der EQ-5D als valides und etabliertes Instrument angesehen [25].

Die EQ-5D VAS erhebt die Auswirkungen der Behandlung auf den Gesundheitszustand des Patienten und gibt dabei direkt die Einschätzung der Patienten wieder, somit ist dieser Endpunkt als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. Zur Beurteilung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität wurde die VAS des EQ-5D seitens des G-BA und des IQWiG im Rahmen zahlreicher Nutzenbewertungsverfahren, darunter auch im Anwendungsgebiet der ATTR-CM, herangezogen und als patientenrelevant eingestuft [7, 8, 10, 26, 27].

Zusätzliche Analyse: TTR-Level

Operationalisierung

Die Transthyretin (TTR)-Level können als Maß für die Krankheitsprogression angesehen werden. Die ATTR-CM ist gekennzeichnet durch eine Verdickung der Herzwände aufgrund einer Infiltration des Herzens durch Amyloid-Fibrillen. Neben konventionellen Biomarkern stellt der TTR-Serumspiegel einen vielversprechenden Biomarker für die frühzeitige Risikoabschätzung, Beurteilung der Prognose und Monitoring des Krankheitsverlaufs bei

Patienten mit ATTR-CM dar. Die Quantifizierung der kinetischen Stabilität von TTR kann eine präzisere Bewertung der Krankheitsaktivität ermöglichen. [28].

Acoramidis ist ein oral zu verabreichender, hochselektiver, niedermolekularer Next-Generation-TTR-Stabilisator, der sowohl an Wildtyp- als auch an mutiertes TTR bindet und durch die Ausbildung von stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindung zwischen den Dimeren die Dissoziation des TTR-Tetramers in seine einzelnen Monomere verhindert [2]. Somit greift Acoramidis in das zentrale Element der Krankheitsentstehung ein und wirkt so einer Krankheitsprogression entgegen, indem die natürliche und strukturstabilisierende Wirkung der TTR-Variante T119M imitiert und eine nahezu vollständige Stabilisierung des TTR-Tetramers ermöglicht wird. Dieser innovative Wirkmechanismus zielt somit darauf ab, die physiologische Struktur des Tetramers nicht nur zu bewahren, sondern durch die Ausbildung zusätzlicher Wasserstoffbrückenbindungen noch weiter zu stabilisieren [29, 30]. Daher ist das TTR-Level außerdem ein relevantes Maß für die Überprüfung des Behandlungserfolges. Das *TTR-Level* wurde während der Studie ATTRibute-CM mittels Bluttests gemessen und ist in dieser Nutzenbewertung als zusätzliche Analyse dargestellt.

Für den Endpunkt „**TTR-Level**“ werden im vorliegenden Dossier in Abschnitt 4.3 folgende Analysen dargestellt:

- Veränderung im TTR-Level von Baseline bis zu Monat 30

Als Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population sind die Hypothetical-Strategy-Analysen dargestellt.

Zusätzliche Analyse: NT-proBNP-Level

Operationalisierung

Das N-terminale pro B-Typ natriuretische Peptid (NT-proBNP) ist ein wichtiger Biomarker, der bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhoben wird und bei der Herzinsuffizienz zur Verlaufskontrolle und Risikoabschätzung eingesetzt wird. Der NT-proBNP-Spiegel ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhöht und korreliert mit den Stadien der NYHA-Klassifikation. Ein ansteigender NT-proBNP-Spiegel geht oft mit einer Verschlechterung der Herzleistung und einer ungünstigen Prognose einher [28]. Nach einer eindeutigen Diagnose der ATTR-CM kann NT-proBNP in Kombination mit anderen Biomarkern zur Risikostratifizierung bei der Klassifizierung der ATTR-CM verwendet werden. Das NT proBNP-Level wurde während der Studie ATTRibute-CM mittels Bluttests gemessen und ist in dieser Nutzenbewertung als zusätzliche Analyse dargestellt.

Für den Endpunkt „**NT-proBNP-Level**“ werden im vorliegenden Dossier in Abschnitt 4.3 folgende Analysen dargestellt:

- Veränderung im NT-proBNP-Level von Baseline bis zu Monat 30

Als Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population sind die Hypothetical-Strategy-Analysen dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

KCCQ

Operationalisierung

Der *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)* ist ein etablierter und validierter Fragebogen, welcher die Selbsteinschätzung der krankheitsspezifischen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz erhebt. Er besteht aus 23 Fragen, die den folgenden Domänen zugeordnet werden können [31]:

- Körperliche Beeinträchtigung
- Lebensqualität
- Selbstwirksamkeit
- Soziale Beeinträchtigung
- Symptomlast
- Symptommhäufigkeit
- Stabilität der Symptome

Der Wertebereich der Skalen in den einzelnen Domänen umfasst jeweils eine Spanne von 0 bis 100 Punkten, wobei höhere Werte eine bessere Bewertung des Patienten anzeigen.

Neben den Einzeldomänen wird in diesem Dossier als aggregierte Skala der Overall Summary Score (OSS) sowie ergänzend der Total Symptom Score (TSS) und der Clinical Summary Score (CSS) dargestellt. Der TSS setzt sich zusammen aus der Symptommhäufigkeit und -last (exklusive der Stabilität der Symptome). Der CSS beinhaltet die Domänen der körperlichen und symptomatischen Einschränkung und der OSS umfasst neben den Domänen des CSS noch die Domänen Lebensqualität und soziale Beeinträchtigung.

Für den Endpunkt „**KCCQ**“ werden im vorliegenden Dossier in Abschnitt 4.3 folgende Analysen dargestellt:

- Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte von Baseline zu Monat 30
- Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung in den Domänen bzw. einem Summenscore um ≥ 5 Punkte von Baseline zu Monat 30

- Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des KCCQ-OSS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30
- Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung in den Domänen bzw. einem Summenscore um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte von Baseline zu Monat 30
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in den Domänen bzw. einem Summenscore um ≥ 5 Punkte von Baseline zu Monat 30
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in den Domänen bzw. einem Summenscore um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30
- Veränderung im KCCQ-OSS von Baseline bis zu Monat 30
- Veränderung in den Domänen bzw. einem Summenscore von Baseline bis zu Monat 30

Als Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population sind die Hypothetical-Strategy-Analysen dargestellt. Zusätzlich sind Ergebnisse zu Monat 12 im Anhang 4-G dargestellt.

Validität und Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten umfasst das körperliche und psychische Wohlbefinden im Kontext der vorliegenden Erkrankung und stellt eine wichtige patientenrelevante Zielgröße dar. Die Lebensqualität von Patienten zählt gemäß AM-NutzenV zu den patientenrelevanten Zielgrößen und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden. Der KCCQ ist ein validierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Lebensqualität durch den Patienten, der bereits vielfach in Studien in der Indikation Herzinsuffizienz eingesetzt wurde [32].

Der KCCQ wurde in quantitativen und qualitativen Studien zur Herzinsuffizienz sowie weiteren kardialen Erkrankungen validiert, sowohl auf Ebene der einzelnen Domänen als auch der aggregierten Scores. Es wurden Korrelationen zwischen den KCCQ-Domänen und anderen Bewertungen der Herzinsuffizienz (z. B. 6MWD oder NYHA-Klasse) berichtet, und der KCCQ erwies sich als valides, zuverlässiges und konsistentes Instrument, um die Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz zu erheben [31-34].

Eine Veränderung des KCCQ-OSS um mindestens 5 Punkte wird als minimale klinisch relevante Veränderung (Minimal Important Difference, MID) betrachtet und gilt als unabhängiger Prädiktor für eine geringere Mortalität und eines geringeren Risikos für

kardiovaskulär-bedingte Krankenhausaufenthalten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz [32, 35].

In Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet ATTR-CM wurde der KCCQ-OSS von G-BA und IQWiG als patientenrelevant anerkannt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen [7, 8]. In diesen Verfahren wurde der KCCQ als geeignetes Instrument angesehen, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erheben, da diese Patienten mit einer Kardiomyopathie im Verlauf eine Herzinsuffizienz entwickeln. In dem aktuellen Verfahren wurde neben der MID von 15 Punkten, welche im Einklang mit den Anforderungen des Methodenpapiers des IQWiG 15% der Skalenspannweite abbildet, zusätzlich auch eine MID von 5 Punkten herangezogen, da diese vom G-BA im vorigen Verfahren in dem Anwendungsgebiet bereits anerkannt wurde und deren Validität somit bereits bestätigt wurde. Im vorliegenden Nutzendossier werden daher analog sowohl Analysen mit einer MID von 5 Punkten als auch mit einer MID von 15 Punkten herangezogen.

Sicherheit

Neben der erwünschten Wirkung können im Rahmen der medikamentösen Therapien auch unerwünschte Wirkungen auftreten, welche die Patienten neben der eigentlichen Erkrankung zusätzlich belasten können. Dies kann nicht nur Auswirkungen auf den Gesundheitszustand der Patienten haben und deren Lebensqualität beeinträchtigen, sondern auch zu einer verringerten Therapieadhärenz führen. Grundsätzlich erfordert die Bewertung eines Zusatznutzens eine Abwägung zwischen Nutzen und Risiko. Gemäß Kapitel 5 § 3 Abs. 1 Verfo des G-BA stellt die Verringerung von UE bzw. Nebenwirkungen der Arzneimitteltherapie somit einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Für den Endpunkt „UE“ werden im vorliegenden Dossier in Abschnitt 4.3 folgende Analysen dargestellt:

- Anteil der Patienten mit mindestens einem UE
- Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE
- Anteil der Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UE
- Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE
- Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund von UE
- Anteil der Patienten mit einem Todesfall aufgrund von UE
- Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT (Auftreten bei mindestens 10% der Patienten in einem Behandlungsarm oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Behandlungsarm)
- Patienten mit mindestens einem SUE nach SOC und PT (Auftreten bei mindestens 5% der Patienten in einem Behandlungsarm oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Behandlungsarm)

- Patienten mit mindestens einem schweren UE nach SOC und PT (Auftreten bei mindestens 5% der Patienten in einem Behandlungsarm oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Behandlungsarm)

UE, SUE, schwere UE sowie Behandlungsabbrüche aufgrund von UE wurden zudem für die Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und bevorzugte Begriffe (Preferred Term, PT) nach MedDRA zusammengefasst. Für die oben genannten Operationalisierungen wurden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR, Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD) inklusive KI und der zugehörige p-Wert. Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen. Die Erfassung erkrankungsbezogener Ereignisse wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Grundsätzlich wurden in den Analysen alle UE berücksichtigt, die bis zu 4 Wochen nach der letzten Behandlung mit Acoramidis oder Placebo aufgetreten sind.

Validität und Patientenrelevanz

Die Erfassung des Sicherheitsprofil ist bei interventionellen, klinischen Studien zwingend erforderlich. Hierfür werden alle vom Patienten spontan berichteten UE erfasst und die anschließende Kodierung in einheitlicher Benennung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) ermöglicht die wissenschaftliche Auswertung. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der Studie ATTRibute-CM gemäß Version 24.1.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Da durch den Endpunkt Sicherheit das Auftreten bzw. die Verringerung von Nebenwirkungen beurteilt werden kann, handelt es sich hierbei um einen zweifelsfrei direkt patientenrelevanten Endpunkt.

Statistische Auswertung der Endpunkte

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte in der Studie ATTRibute-CM gemäß SAP basierend auf der mITT-Population und die Auswertung der UE erfolgte auf Basis der Safety-Population. Die mITT-Population exkludiert Patienten, welche zu Baseline eine eGFR von ≥ 30 ml/min/1,73 m² hatten. Da das Anwendungsgebiet von Acoramidis nicht bezüglich der Nierenfunktion eingeschränkt ist, wird in diesem Nutzendossier die ITT-Population als Population für die Hauptanalyse herangezogen, um so gemäß des ITT-Prinzips die vollständige Patientenpopulation der Studie zu berücksichtigen. Nichtsdestotrotz werden die Wirksamkeitsergebnisse für die präspezifizierte mITT-Population ergänzend in Modul 5 abgelegt.

Kontinuierliche Analysen

Für kontinuierliche Endpunkte (6MWT, EQ-5D VAS, TTR-Level, NT-proBNP-Level, KCCQ) wurden Analysen mittels gemischter Modelle mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) durchgeführt und tabellarisch die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, der Mittelwert mit Standardabweichung (Standard Deviation, SD) zu

Studienbeginn (Baseline) sowie das Least Square (LS)-Mean jede Behandlungsgruppe dargestellt. Der Behandlungseffekt wurde durch die Mittelwertsdifferenz (LS-Mean Differenz) zwischen den Behandlungsgruppen mit Standardfehler (Standard Error, SE) und 95%-KI sowie dem p-Wert und zur Überprüfung der klinischen Relevanz das Hedges' g quantifiziert.

Das MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix beinhaltet gemäß SAP als feste Effekte die Stratifikationsfaktoren ATTR-CM-Genotyp, NT-proBNP-Level und eGFR zu Baseline, Behandlung, Visite und die Interaktion Visite*Behandlung, sowie als Kovariate den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunktes.

Fehlende Werte basierend auf anderen Gründen als Therapieabbruch und Tod werden durch das MMRM-Modell berücksichtigt. Für fehlende Werte aufgrund von Todesfällen erfolgt die Imputation durch Stichprobenziehung (innerhalb des jeweiligen Behandlungsarms) aus den unteren 5% der beobachteten (nicht fehlenden) Werte bei einer bestimmten Visite. Für fehlende Werte nach Therapieabbruch vor Monat 30 wird das von Carpenter et al. [36] vorgeschlagene Verfahren der multiplen Imputation (MI) nach dem Jump-to-Reference (J2R)-Prinzip verwendet.

Bei dieser Methode werden intermediäre fehlende Werte anders behandelt als monotone fehlende Werten. Ein fehlender Wert wird als intermediär gewertet, wenn für diesen Patienten auch zu späteren Zeitpunkten fehlende Werte vorliegen. Der J2R-Ansatz imputiert fehlende intermediäre Werte unter der „missing at random“-Annahme. Fehlende Werte im Acoramidis-Arm für Visiten nach Therapieabbruch werden unter der „missing not at random“-Annahme unter Verwendung des J2R-Ansatzes imputiert.

Als Sensitivitätsanalyse wurden die kontinuierlichen Analysen zusätzlich mittels MMRM ohne zusätzliche Imputation durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4).

Binäre Analysen

Die tabellarische Ergebnisdarstellung für binäre Endpunkte (für die Mortalität, Hospitalisierungen, unerwünschte Ereignisse sowie Responderanalysen für EQ-5D VAS und KCCQ) zeigt jeweils die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind, sowie die Anzahl und den Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe. Der Behandlungseffekt wird mittels Odds Ratio (OR), Risk Ratio (RR) und Risikodifferenz (RD) mit jeweiligem 95%-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt (Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den Variablen ATTR-CM-Genotyp, NT-proBNP-Level und eGFR zu Baseline). Für binäre Responderanalysen (EQ-5D VAS und KCCQ) werden zwei Methoden zur Imputation von fehlenden Werten genutzt. Für die Hauptanalyse werden fehlende Werte zum Analysezeitpunkt mittels der oben beschriebenen J2R-Methode ersetzt und für die ersetzten Werte jeweils geprüft, ob die Responseschwelle überschritten wird. Als Sensitivitätsanalyse wird als alternativer konservativer Ansatz eine Non-Responder-Imputation durchgeführt, bei der bei fehlenden Werten zum Analysezeitpunkt davon ausgegangen wird, dass die Responseschwelle nicht überschritten wird.

Ereigniszeitanalysen

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskulär-bedingte Mortalität, Gesamthospitalisierungen, kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz werden tabellarisch die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis, die Ereignisrate sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis pro Behandlungsgruppe angegeben. Sofern die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht wurde, wird diese als nicht verfügbar in die entsprechende Zelle eingetragen. Zusätzlich zu der tabellarischen Darstellung werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Der Behandlungseffekt wird als HR mit 95%-KI eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet, bei welchem die Behandlung und Baselinewert des 6-Minuten-Gehtest als Kovariablen eingehen, der p-Wert wird mittels zweiseitigem Log-Rank-Test berechnet. Die Analyse wird stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Die Proportional-Hazards-Annahme ist die zentrale Annahme der Cox-Regression. Sie besagt, dass das Hazard Ratio (also das Verhältnis der Hazard Raten zwischen zwei Gruppen) im Laufe der Zeit konstant bleibt. Wird diese Proportionalitätsannahme verletzt, kann die Betrachtung des Hazard Ratios (HR) zu Fehlinterpretationen führen und auch der Log-Rank-Test verliert bei nicht-proportionalen Hazards an Power [37, 38].

Anzahl der Gesamthospitalisierungen/ kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen

Die Anzahl der Hospitalisierungen, sowie die Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung, werden tabellarisch pro Behandlungsgruppe angegeben. Des Weiteren wird die Anzahl der durchschnittlichen Hospitalisierungen pro Patient innerhalb der 30 Monate sowie die durchschnittlichen Hospitalisierungen pro Patient und pro Jahr innerhalb der 30 Monate angegeben. Die Berechnung erfolgt mittels negativ-binomialer Regressionsanalyse mit der Behandlung, den drei Stratifikationsfaktoren ATTR-CM-Genotyp, NT-proBNP-Level und eGFR zu Baseline und einem Offset-Term, welcher dem Logarithmus der Studiendauer jedes Studienteilnehmers entspricht, im Modell mit einbezogen.

Kombinierte Endpunkte

Der kombinierte Endpunkt „Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen“ wird entsprechend der präspezifizierten Finkelstein-Schönfeld-Methode analysiert, die einen hierarchischen paarweisen Vergleich der Endpunkte Mortalität und Häufigkeit der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen vorsieht [18]. Der Test basiert auf dem Prinzip, dass jeder Studienteilnehmer mit jedem anderen Studienteilnehmer innerhalb jedes Stratum paarweise verglichen wird.

Dieser analytische Ansatz verwendet die einzelnen Komponenten in der Reihenfolge ihrer klinischen Auswirkung. Im Ersten Schritt werden die Patienten bezüglich des Endpunktes Gesamtüberleben verglichen – hierbei „gewinnt“ der Patient ohne Ereignis den Vergleich, sofern bei beiden Patienten ein Ereignis auftritt gewinnt der Patient mit der längeren Überlebenszeit. Für alle unentschiedenen paarweise Vergleiche wird anschließend die Anzahl der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen inklusive EOCI verglichen. Der Behandlungsunterschied wird dabei entsprechend des p-Werts der Finkelstein-Schönfeld-

Methode angegeben. Diese Analyse wurde ebenfalls für die Auswertung des primären Endpunkts im Rahmen der Zulassung von Acoramidis angewendet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die RCT ATTRIBUTE-CM für die Darstellung des Zusatznutzens eingeschlossen werden konnte.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im Allgemeinen dienen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse. Folgende Sensitivitätsanalysen wurden im Rahmen dieses Dossiers durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen zum Umgang mit fehlenden Werten

Kontinuierliche Analysen

Zusätzlich zur Hauptanalyse für kontinuierliche Analysen – MMRM mit der Jump-to-Reference (J2R)-Methode - wurde als Sensitivitätsanalyse ebenfalls eine Auswertung mittels MMRM ohne Imputation vorgenommen. Die Ergebnisse werden im Dossier in Abschnitt 4.3 darstellt.

Responderanalysen

Zusätzlich zur Hauptanalyse für Responderanalysen – die Imputation der fehlenden Werte zum Analysezeitpunkt mittels J2R-Methode und anschließender Prüfung, ob die imputierten Werte die Responseschwelle überschreiten - wurde als Sensitivitätsanalyse eine Non-Responder-Imputation durchgeführt, bei der bei fehlenden Werten davon ausgegangen wurde, dass die

Responseschwelle nicht erreicht wurde. Die Ergebnisse werden im Dossier in Abschnitt 4.3 darstellt.

Sensitivitätsanalysen zur Begleitbehandlung mit Tafamidis

Um die Robustheit der Ergebnisse gegenüber dem Einfluss der optionalen Tafamidis-Initiierung in der Begleittherapie der Studie in beiden Studienarmen zu überprüfen, wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt, welche die Patienten bzw. die Werte mit Tafamidis-Begleitmedikation mit in die Analyse einschlossen.

Principal-Stratum-Analyse

In der Principal-Stratum-Analyse wurden Patienten, welche zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie Tafamidis als Begleittherapie initiierten, bei der Analyse nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse der Principal-Stratum-Analyse sind in Anhang 4-G abgelegt.

Hypothetical-Strategy-Analyse

Bei der Hypothetical-Strategy-Analyse wurde für Patienten, welche Tafamidis als Begleittherapie initiierten, Beobachtungszeitpunkte ab dem Zeitpunkt der Tafamidis-Initiation nicht mit in die Analyse eingeschlossen, Beobachtungszeitpunkte vor Tafamidis-Initiation für diese Patienten wurde jedoch berücksichtigt. Die Ergebnisse der Hypothetical-Strategy-Analyse sind in Abschnitt 4.3 dargestellt.

Sensitivitätsanalyse zu UE

UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

Um den Einfluss erkrankungsbezogener Ereignisse auf die unerwünschten Ereignisse zu untersuchen, wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der UE des SOC „Herzkrankungen“ exkludiert wurden.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um die Abhängigkeit der Ergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika, Stratifizierungsfaktoren und weiteren Faktoren zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Folgende Subgruppenkategorien und Ausprägungen dieser Kategorien wurden hierbei betrachtet:

Tabelle 4-6: Übersicht der im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen

Subgruppe	Subgruppenausprägung
Alter (Jahre)	<78 ≥78
Geschlecht	männlich weiblich
Land	USA Rest der Welt
ATTR-CM-Genotyp	ATTRh-CM ATTRwt-CM
NT-proBNP (pg/ml)	≤3000 >3000

Subgruppe	Subgruppenausprägung
eGFR (ml/min/1.73m ²)	<45 ≥45
NYHA-Klasse	I, II III
ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association	

Die Subgruppenanalysen der Faktoren Alter, Geschlecht, Region und Schweregrad sind laut VerFO des G-BA gefordert. Des Weiteren waren die Stratifizierungsfaktoren ATTR-CM-Genotyp, NT-proBNP und eGFR zu Baseline als Subgruppenanalysen im Studienprotokoll der Studie ATTRIBUTE-CM präspezifiziert.

Die Subgruppenanalysen wurden jeweils mit Hilfe der gleichen statistischen Modelle durchgeführt wie die Hauptanalyse für den entsprechenden Endpunkt. Hierbei geht das jeweilige Subgruppenmerkmal jedoch nicht als Stratum in die Analyse ein. Um einzelne Subgruppen als mögliche Effektmodifikatoren zu untersuchen, wurde zudem eine Prüfung des Interaktions-p-Wertes vorgenommen. In Übereinstimmung mit den Allgemeinen Methoden des IQWiG werden Subgruppenanalysen regelhaft nur dann durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Patienten umfasst und bei binären Endpunkten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind [23]. Für die Sicherheitsendpunkte gilt für die UE nach SOC und PT zusätzlich, dass diese nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

Zudem werden in diesem Nutzendossier jeweils nur für die Maßgebliche Analyse Subgruppenanalysen durchgeführt, Subgruppenanalysen von Sensitivitätsanalysen werden nicht berechnet.

Um einzelne Subgruppen als mögliche Effektmodifikatoren auszuschließen, wird eine Prüfung des Interaktions-p-Wertes vorgenommen. Liegt der Interaktions-p-Wert unter dem Signifikanzniveau von 0,05, so gilt dies als Hinweis auf eine Interaktion. Bei der weiteren Interpretation der Ergebnisse muss jedoch beachtet werden, dass nicht allein auf Basis eines signifikanten Interaktions-p-Wertes auf eine klinisch relevante Effektmodifikation geschlossen werden kann. In einer weiterführenden Betrachtung wurden daher die Ergebnisse der Subgruppenanalyse hinsichtlich ihrer Plausibilität geprüft. Hierzu wurde zum einen untersucht, ob die Effekte über mehrere Endpunkte hinweg wiederholt und konsistent auftreten und ob diese medizinisch plausibel sind. Die Interaktions-p-Werte sowie die entsprechende Diskussion der Subgruppenanalysen mit positivem Interaktions-p-Wert sind in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Im Falle signifikanter Interaktionen (Interaktions-p-Wert <0,05) werden Ergebnisse getrennt für die entsprechenden Subgruppen dargestellt. Falls kein Hinweis auf eine signifikante

Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor besteht, werden die nach Subgruppen getrennten Ergebnisse lediglich im Anhang 4-G dargestellt.

Hierbei ist hervorzuheben, dass die Randomisierung in einer klinischen Studie darauf abzielt, die Ausgangsmerkmale zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen auszugleichen. Wenn jedoch die Subgruppenvariable nicht für die Stratifizierung der Randomisierung genutzt wurde, kann eine ausgewogene Verteilung innerhalb der Subgruppen nicht gewährleistet werden. Dies könnte dazu führen, dass bestimmte Baseline-Variablen in einigen Kategorien der Subgruppenvariable über- oder unterrepräsentiert sind, was wiederum die Ergebnisse des Behandlungsvergleichs beeinflussen kann. Darüber hinaus kann die Einteilung der Patienten in Subgruppen zu kleinen Stichprobengrößen und einer geringen Anzahl von Ereignissen in jeder Kategorie führen. Aus diesem Grund sollten die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit großer Vorsicht interpretiert werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wird für die Nutzenbewertung die beste verfügbare Evidenz dargestellt. Liegen keine direkt vergleichenden Studien zur zVT vor, wird nach Studien mit möglichen Brückenkomparatoren gesucht, damit die Möglichkeit, einen adjustierten indirekten Vergleich durchzuführen, geprüft werden kann. Die für den indirekten Vergleich potenziell identifizierten Studien werden hierfür in Bezug auf die im Dossier vorgelegte Fragestellung (Population, Intervention, Brückenkomparator und Endpunkte) überprüft.

Für die vorliegende Fragestellung zum Zusatznutzen von Acoramidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tafamidis konnte im Rahmen der systematischen Recherche keine direkt vergleichende, geeignete Studie identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

Gemäß § 5 Abs. 5 S. 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA können in diesem Fall klinische Studien für die zVT herangezogen werden, welche sich für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis und somit für den Nachweis eines Zusatznutzens eignen. Vorrangig sind auch hier randomisierte, verblindete und kontrollierte Studien zugrunde zu legen.

Da keine Studien identifiziert wurden, welche die klinischen Effekte von Acoramidis mit der vom G-BA definierten zVT Tafamidis direkt vergleichen, wurde für die Bewertung des Zusatznutzens ein indirekter Vergleich nach Bucher geprüft.

Die Identifikation geeigneter Studien erfolgte auf Basis einer systematischen Recherche, in welcher nach relevanten randomisiert kontrollierten Studien mit Acoramidis als zu bewertendem Arzneimittel sowie nach relevanten randomisiert kontrollierten Studien mit der vom G-BA definierten zVT Tafamidis gesucht wurde.

Voraussetzung für einen indirekten Vergleich ist die Überprüfung der Ähnlichkeit, sowie, sofern mehrere Studien entweder für die Intervention oder für die zVT für den indirekten Vergleich vorliegen, der Homogenität. Falls neben dem indirekten Vergleich auch direkt vergleichende Evidenz vorliegt, wird zudem die Konsistenz geprüft. [23].

Da für die hier dargestellten indirekten Vergleiche jeweils nur eine Studie auf den Seiten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlag, konnte keine Homogenitätsprüfung stattfinden. Ebenso musste auf eine Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen mit direkt vergleichenden Studien verzichtet werden, da keine direkt vergleichenden Studien für die hier untersuchten Vergleiche identifiziert werden konnten.

Die Ergebnisse der Recherche nach Studien für einen möglichen indirekten Vergleich sind in Abschnitt 4.3.2.1.1 dargestellt. Die Charakterisierung des Studiendesigns und der Studienpopulation der identifizierten Studien sowie die Prüfung der Ähnlichkeit in Hinblick auf Population, Brückenkomparator sowie Studiendesign ist in Abschnitt 4.3.2.1.1 dargestellt.

Die Prüfung der Ähnlichkeit der einzigen potentiell für einen indirekten Vergleich identifizierte RCT mit der zVT Tafamidis (ATTR-ACT) ergab jedoch, dass sich diese Studie aufgrund stark unterschiedlicher Patientenpopulationen, der Studienzeiträume sowie unterschiedlicher Hintergrundtherapie im Brückenkomparator-Arm nicht für einen indirekten Vergleich eignet und es wird daher kein indirekter Vergleich für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1).

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
AG10-201	nein	nein	abgeschlossen	28 Tage	Acoramidis
ATTRibute-CM (AG10-301)	ja	nein	abgeschlossen	30 Monate	Acoramidis (800 mg Acoramidis-HCL BID) Placebo
BID: Zweimal tägliche					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist der 03.03.2025

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
AG10-201	A3. Komparator entspricht nicht der vom G-BA definierten zVT A6: Studiendauer zu kurz
ATTRibute-CM (AG10-301)	A3. Komparator entspricht nicht der vom G-BA definierten zVT
zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

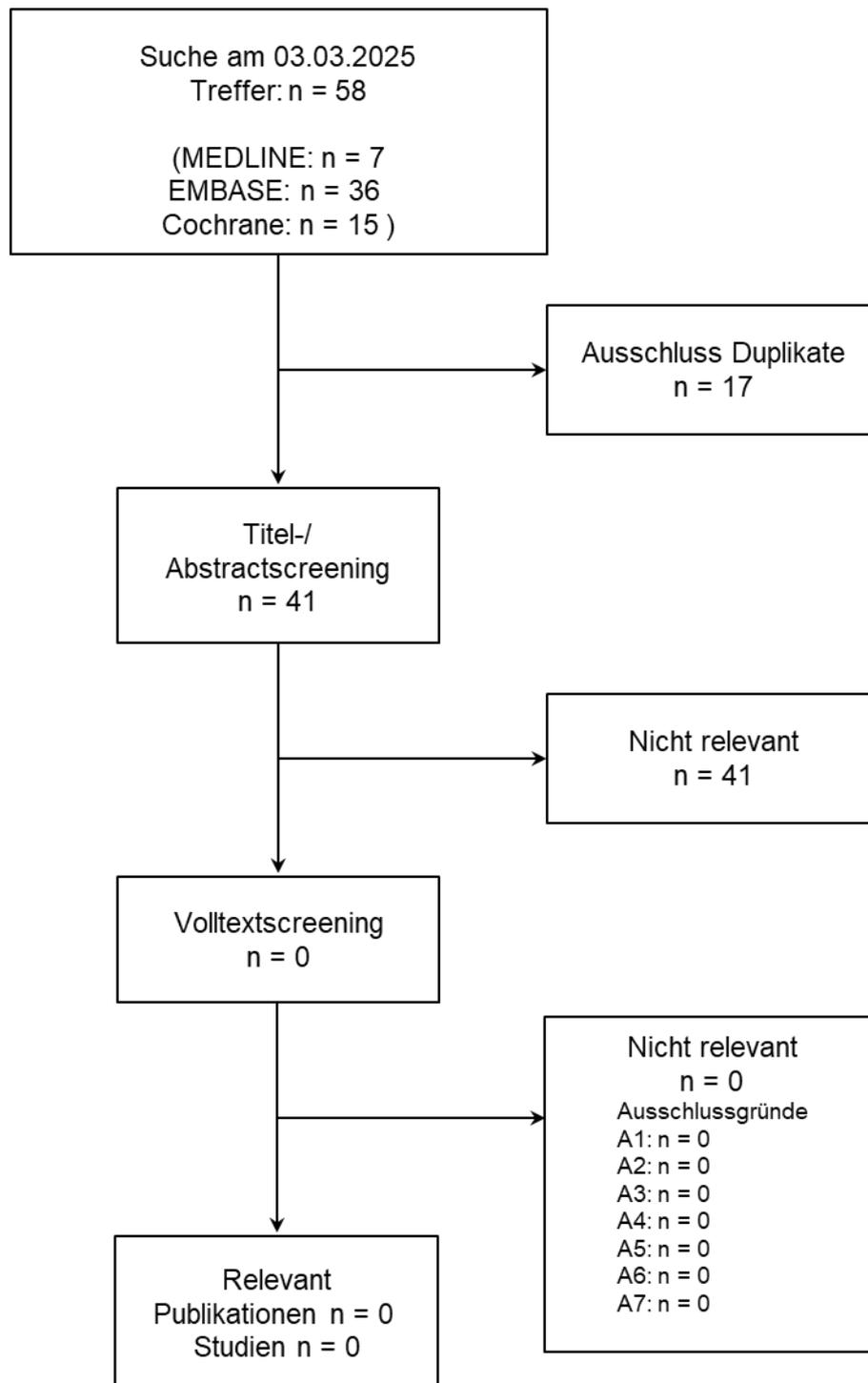


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche am 03.03.2025 mit den im Anhang 4-A beschriebenen Suchstrategien ergab insgesamt 58 Treffer in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library. Nach Identifikation und Entfernen von 17 Dubletten wurden 41 Publi-

kationen durch Titel- und Abstractscreening ausgeschlossen. Somit verblieben keine Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Auf Basis der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien konnten somit keine relevanten Publikationen oder Studien identifiziert werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend – keine relevanten Treffer				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist der 03.03.2025

Zusätzlich zu der Suche in den aufgeführten Registern wurde eine Suche in der Studienergebnisdatenbank des Arzneimittel-Informationssystems (AMIce), im Clinical Trials Information System (CTIS, <https://euclinicaltrials.eu>) sowie in der EMA Clinical data platform (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>) vorgenommen, hierdurch wurden jedoch keine relevanten Studien oder Ergebnisberichte über die bereits aufgeführten Studien hinaus identifiziert.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend – keine relevanten Treffer				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist der 03.03.2025

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll

angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Im Rahmen der Literaturrecherche konnte keine Evidenz identifiziert werden, die einen direkten Vergleich von dem zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis mit der vom G-BA definierten, zweckmäßigen Vergleichstherapie Tafamidis erlaubt. Eine vergleichende Darstellung mit Acoramidis durch einen adjustierten indirekten Vergleich wurde separat geprüft (siehe Abschnitt 4.3.2.1).

Dennoch wird in diesem Dossier die beste verfügbare Evidenz für Acoramidis gegenüber der zum Zeitpunkt der Studienplanung und des Studienbeginns geltenden zVT BSC dargestellt. Diese bestverfügbare Evidenz stellt die Studie ATTRibute-CM dar, die die Behandlungsergebnisse von Acoramidis mit Placebo und einer patientenindividuell optimierten Standardtherapie für die Herzinsuffizienz vergleicht, welche BSC in diesem Anwendungsgebiet darstellt. Diese Vergleichstherapie wurde auch bei der Bewertung von Tafamidis als zVT berücksichtigt und wäre daher heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
ATTRibute-CM	ja	nein	ja	ja [39]	ja [40-42]	ja [43]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
keine						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-A zu hinterlegen.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ATTRibute- CM	Multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie	Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin- Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)	Acoramidis (n=421) Placebo (n=211)	Screening: ca. 35 Tage Behandlung: Insgesamt 30 Monate (Teil A bis Monat 12, Teil B bis Monat 30) Aktives Safety Follow-up nach Beendigung der Studienmedikation: 30 Tage oder Weiterbehandlung in der Extensionsstudie AG10-304 1. Datenschnitt (Teil A – 12 Monate Behandlung): Database-Lock am 03. Dezember 2021 2. Datenschnitt (Teil B – 30 Monate Behandlung): Database-Lock am 06. Juli 2023	International: 95 Zentren in 18 Ländern (USA, UK, Australien, Italien, Spanien, Dänemark, Kanada, Tschechien, Neuseeland, Belgien, Israel, Niederlande, Griechenland, Brasilien, Irland, Südkorea, Polen, Portugal) Zeitraum der Studiendurch- führung: 04/2019-05/2023 Zeitraum des Studienein- schlusses: 04/2019-10/2020	<u>Primärer Endpunkt:</u> Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität, kardiovaskulär- bedingte Hospitalisierungen NT-proBNP und 6MWT <u>Wichtige sekundäre Endpunkte:</u> • Änderung des 6MWT von Baseline zu Monat 30 • Änderung des KCCQ-OSS von Baseline zu Monat 30 • Änderung des TTR-Levels von Baseline zu Monat 30 • Gesamtmortalität <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						und kardio- vaskulär-bedingte Hospitalisierungen <ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP-Level • Kombination aus kardiovaskulär- bedingte Hospita- lisierungen und kardiovaskulär- bedingte Mortalität • UEs • TTR-Level <u>Exploratorische Endpunkte:</u> EQ-5D-5L (inkl. EQ- 5D VAS)
6MWT: 6-Minuten-Gehtest; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA: New-York-Heart-Association; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschtes Ereignis; UK; United Kingdom; USA: Vereinigte Staaten von Amerika						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acoramidis	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ATTRIBUTE-CM	800 mg Acoramidis-HCl in Form von je 2x 400 mg Tabletten (entspricht 356 mg Acoramidis je Tablette) BID	Placebo BID (jeweils 2 Tabletten)	<p>Hinweise zur Vortherapie und der medikamentösen Hintergrundtherapie</p> <p>In der Studie gab keine Einschränkungen hinsichtlich der vorgesehenen Vor- oder Hintergrundtherapie, die alle Arten von verschreibungspflichtigen und rezeptfreien Medikamenten einschloss, unter Berücksichtigung aller Begleiterkrankungen oder Komorbiditäten mit Ausnahme der unten aufgeführten Medikation.</p> <p>So erhielten die Patienten in beiden Studienarmen zu Studienstart eine stabile Hintergrundtherapie für Herzinsuffizienz. Die Dosierung dieser Therapie, abgesehen von der Dosierung für Diuretika, musste zwei Wochen vor Screening stabil eingestellt sein (definiert als nicht mehr als 50% Dosisadjustierung sowie keine kategorischen Therapieänderungen). Auch nach Beginn der Studie wurde die Hintergrundtherapie regelmäßig überprüft und bei Bedarf patientenindividuell optimiert.</p> <p>Falls während der Studie Tafamidis im Land des entsprechenden Studienzentrums eine Zulassung für die ATTR-CM erhielt, konnten Patienten, welche mindestens 12 Monate verblindete Therapie hinter sich hatten, Tafamidis als Hintergrundtherapie erhalten. Sofern der Beginn der Einnahme von Tafamidis als Hintergrundtherapie mehr als 7 Tage nach einer der Studienvisiten erfolgte, sollten die Patienten zuvor eine zusätzliche Visite einlegen.</p> <p><u>Nicht erlaubte Vor- oder Hintergrundtherapie:</u></p> <p>Patienten, die eine Behandlung mit Kalziumkanalblocker mit Wirkung auf das Reizleitungssystem (z. B. Verapamil, Diltiazem) benötigen, wurden von der Studie ausgeschlossen, die Verwendung von Dihydropyridin-Kalziumkanalblockern war jedoch</p>

Studie	Acoramidis	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			erlaubt. Digitalis durfte für die Behandlung von Vorhofflimmern mit schneller ventrikulärer Reaktion eingesetzt werden. Ebenfalls von der Studie ausgeschlossen waren Patienten, die eine Behandlung mit nicht in der Indikation ATTR-CM zugelassenen Arzneimitteln (z. B. Diflunisal, Doxycyclin), Arzneimittel ohne nachgewiesenen Wirkung im Anwendungsgebiet (z. B. Grüntee-extrakt, Tauroursodeoxycholsäure [TUDCA]/ Ursodesoxycholsäure) innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Prüfmedikation erhielten oder innerhalb von 90 Tagen Patisiran, innerhalb von 180 Tagen Inotersen oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten für andere Gen-Silencing-Therapien.
ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose; BID: Zweimal täglich; HCl: Hydrochlorid; TUDCA: Tauroursodeoxycholsäure;			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acoramidis	Placebo
ATTRibute-CM Trial	N=421	N=211
<u>Demografische Charakteristika</u>		
Geschlecht n (%)		
Männlich	384 (91,2)	186 (88,2)
Weiblich	37 (8,8)	25 (11,9)
Alter (in Jahren)		
MW (SD)	77,37 (6,45)	77,09 (6,76)
Median (Min-Max)	78 (50-91)	78 (55-91)
Alterskategorien n (%)		
<78 Jahre	202 (48,0%)	104 (49,3%)
≥78 Jahre	219 (52,0%)	107 (50,7%)
Gewicht (kg)		
MW (SD)	80,85 (13,27)	80,17 (13,69)
Median (Min-Max)	80 (47,5-138,5)	78,8 (52,5-133,2)

Studie	Acoramidis	Placebo
ATTRibute-CM Trial	N=421	N=211
Körpergröße (cm)		
MW (SD)	172,74 (8,68)	172,11 (8,61)
Median (Min-Max)	173 (146-195,6)	173 (147-193)
BMI (kg/m²)		
MW (SD)	27,07 (3,79)	27,01 (3,77)
Median (Min-Max)	26,72 (18,07-42,66)	26,53 (19,27-39,97)
Region n (%)		
USA	80 (19)	46 (21,8)
Rest der Welt	341 (81)	165 (78,2)
Region (alternativ) n (%)		
USA	80 (19)	46 (21,8)
Rest der Welt	114 (27,1)	48 (22,8)
Europa	227 (53,9)	117 (55,5)
Abstammung n (%)		
Nicht berichtet	16 (3,8)	8 (3,8)
Weiß oder kaukasisch	368 (87,4)	187 (88,6)
Schwarz oder afroamerikanisch	20 (4,8)	10 (4,7)
Asiatisch	10 (2,4)	3 (1,4)
American Indian oder Alaska Native	0 (0)	1 (0,5)
Andere	5 (1,2)	1 (0,5)
Mehrfach	2 (0,5)	0 (0)
Native Hawaiian oder andere pazifische Inselbewohner	0 (0)	1 (0,5)
Ethnie n (%)		
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	401 (95,3)	199 (94,3)
Unbekannt	1 (0,2)	1 (0,5)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	8 (1,9)	4 (1,9)
Nicht berichtet	11 (2,6)	7 (3,3)
<u>Krankheitsspezifische Charakteristika</u>		
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
MW (SD)	123,79 (17,14)	123,73 (16,78)
Median (Min-Max)	122 (88-189)	123 (85-183)
Dyastolischer Blutdruck (mmHg)		

Studie	Acoramidis	Placebo
ATTRibute-CM Trial	N=421	N=211
MW (SD)	74,58 (10,28)	73,80 (9,86)
Median (Min-Max)	74 (43-114)	74 (51-106)
Puls (Schläge pro Minute)		
MW (SD)	70,47 (12,18)	70,50 (12,33)
Median (Min-Max)	70 (38-111)	70 (44-120)
Zeit seit der Diagnose (in Jahren)		
MW (SD)	1,24 (1,20)	1,12 (1,19)
Median (Min-Max)	0,84 (0,01-10,13)	0,71 (0,02-7,41)
eGFR (ml/min/1,73 m²)		
MW (SD)	60,94 (18,16)	61,00 (18,67)
Median (Min-Max)	61 (8-125)	60 (21-114)
eGFR-Kategorie zu Baseline n (%)		
eGFR ≥45 ml/min/1,73 m ²	344 (81,7)	173 (82,0)
eGFR <45 ml/min/1,73 m ²	77 (18,3)	38 (18,0)
eGFR ≥30 ml/min/1,73 m ² (mITT-Population)	409 (97,1)	202 (95,7)
eGFR <30 ml/min/1,73 m ²	12 (2,9)	9 (4,3)
NYHA-Klassifikation n (%)		
Klasse I	51 (12,1)	17 (8,1)
Klasse II	293 (69,6)	162 (76,8)
Klasse III	77 (18,3)	32 (15,2)
ATTR-CM-Genotyp n (%)		
ATTRwt-CM	381 (90,3)	191 (90,5)
ATTRh-CM	41 (9,7)	20 (9,5)
V30M	1/39 (2,6)	0/19 (0,0)
V122I	24/39 (61,5)	12/19 (63,2)
T60A	3/39 (7,7)	2/19 (10,5)
E89Q	0/39 (0,0)	1/19 (5,3)
Andere	11/39 (28,2)	4/19 (21,1)
NAC ATTR Stadium n (%)		
I	241 (57,2)	120 (56,9)
II	134 (31,8)	69 (32,7)
III	46 (10,9)	22 (10,4)
NT-proBNP-Klasse n (%)		
NT-proBNP ≤3000 pg/ml	272 (64,6)	136 (64,5)

Studie	Acoramidis	Placebo
ATTRIBUTE-CM Trial	N=421	N=211
NT-proBNP >3000 pg/ml	149 (35,4)	75 (35,6)
NT-proBNP-Level zu Baseline (logNT-prBNP)		
MW (SD)	7,71 (0,79)	7,62 (0,82)
TTR-Level zu Baseline (mg/dl)		
MW (SD)	23,16 (5,6)	23,63 (6,1)
6MWT zu Baseline (m)		
MW (SD)	361,21 (103,7)	348,37 (93,6)
EQ-5D zu Baseline		
MW (SD)	72,45 (16,3)	71,52 (17,0)
KCCQ-OSS zu Baseline		
MW (SD)	71,52 (19,4)	70,31 (20,5)
Vorhofflimmern in der Anamnese n (%)		
Nein	176 (41,8)	88 (41,7)
Ja	245 (58,2)	123 (58,3)
Art des Vorhofflimmerns n (%)		
Paroxysmales Vorhofflimmern	65 (26,5) ^a	39 (31,7) ^a
Persistierendes Vorhofflimmern	64 (26,1) ^a	31 (25,2) ^a
Permanentes Vorhofflimmern	115 (46,9) ^a	53 (43,1) ^a
Chronische Antikoagulation	170 (95,0) ^b	78 (92,9) ^b
Thromboembolisches Ereignis oder Schlaganfall/ transitorische ischämische Attacke (TIA)/ reversibles ischämisches neurologisches Defizit (RIND) in der Anamnese n (%)		
Nein	353 (83,9)	187 (88,6)
Ja	68 (16,2)	24 (11,4)
Dauerhafter Herzschrittmacher eingesetzt n (%)		
Nein	340 (80,8)	172 (81,5)
Ja	81 (19,2)	39 (18,5)
Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) eingesetzt n (%)		
Nein	395 (93,8)	194 (91,9)
Ja	26 (6,2)	17 (8,1)
Frühere Karpaltunnel-Entlastungsoperation n (%)		
Nein	235 (55,8)	122 (57,8)
Ja	186 (44,2)	89 (42,2)
Frühere Spinale Stenose-Operation n (%)		
Ja	39 (9,3)	11 (5,2)
Historie von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz n (%)		

Studie ATTRibute-CM Trial	Acoramidis N=421	Placebo N=211
Ja	144 (34,2)	84 (39,8)
Diabetes in der Anamnese n (%)		
Nein	354 (84,1)	170 (80,6)
Ja	67 (15,9)	41 (19,4)
<p>a: Prozentuale Angabe bezogen auf die Anzahl der Patienten mit Vorhofflimmern in dem entsprechenden Studienarm; Interventionsgruppe [N=245]; Kontrollgruppe [N=123]</p> <p>b: Prozentuale Angabe bezogen auf die Anzahl der Patienten mit persistierendem oder permanenten Vorhofflimmern in dem entsprechenden Studienarm; Interventionsgruppe [N=179]; Kontrollgruppe [N=74]</p> <p>c: Prozentuale Angabe bezogen auf die Anzahl der Patienten mit amyloider Polyneuropathie in dem entsprechenden Studienarm; Interventionsgruppe [N=15]; Kontrollgruppe [N=3]</p> <p>ATTR: Transthyretin-Amyloidose; ATTRh: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose; ATTRwt: Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose; BMI: Body Mass Index; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ICD: Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator ; MW: Mittelwert; NAC: National Amyloidosis Centre; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid NYHA: New York Heart Association; RIND: Reversibles ischämisches neurologisches Defizit; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TIA: Transitorische ischämische Attacke;</p>		

Tabelle 4-15: Vortherapien bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ATTRibute-CM	Acoramidis N=421	Placebo N=211
Kardiovaskuläres System	405 (96,2%)	201 (95,3%)
Diuretika	359 (85,3%)	181 (85,8%)
FUROSEMIDE	262 (62,2%)	133 (63,0%)
SPIRONOLACTONE	112 (26,6%)	56 (26,5%)
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	229 (54,4%)	101 (47,9%)
ATORVASTATIN	94 (22,3%)	46 (21,8%)
Beta-Adrenozeptorantagonisten	194 (46,1%)	97 (46,0%)
BISOPROLOL	68 (16,2%)	37 (17,5%)
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	188 (44,7%)	88 (41,7%)
RAMIPRIL	28 (6,7%)	22 (10,4%)
Herztherapie	92 (21,9%)	50 (23,7%)
Blut und blutbildende Organe	348 (82,7%)	171 (81,0%)
Antithrombotische Mittel	342 (81,2%)	169 (80,1%)
APIXABAN	127 (30,2%)	58 (27,5%)
ACETYLSALICYLIC ACID	79 (18,8%)	50 (23,7%)
RIVAROXABAN	64 (15,2%)	30 (14,2%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie ATTRIBUTE-CM	Acoramidis N=421	Placebo N=211
Antianämika	39 (9,3%)	21 (10,0%)
Alimentäres System und Stoffwechsel	264 (62,7%)	142 (67,3%)
Mittel bei Säure-bedingten Erkrankungen	143 (34,0%)	68 (32,2%)
OMEPRAZOLE	61 (14,5%)	20 (9,5%)
Mineralstoffe	84 (20,0%)	46 (21,8%)
POTASSIUM CHLORIDE	39 (9,3%)	21 (10,0%)
Vitamine	78 (18,5%)	48 (22,7%)
Antidiabetika	55 (13,1%)	31 (14,7%)
METFORMIN	26 (6,2%)	23 (10,9%)
Nervensystem	143 (34,0%)	86 (40,8%)
Analgetika	89 (21,1%)	57 (27,0%)
PARACETAMOL	51 (12,1%)	37 (17,5%)
Psycholeptika	45 (10,7%)	25 (11,8%)
Muskel- und Skelettsystem	112 (26,6%)	62 (29,4%)
Gichtmittel	81 (19,2%)	46 (21,8%)
ALLOPURINOL	71 (16,9%)	41 (19,4%)
Urogenitalsystem und Sexualhormone	92 (21,9%)	44 (20,9%)
Urologika	90 (21,4%)	43 (20,4%)
Respirationstrakt	78 (18,5%)	42 (19,9%)
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	55 (13,1%)	32 (15,2%)
Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline	51 (12,1%)	29 (13,7%)
Schilddrüsentherapie	38 (9,0%)	22 (10,4%)
Sinnesorgane	42 (10,0%)	21 (10,0%)
Ophthalmika	41 (9,7%)	21 (10,0%)
Antinfektiva zur systemischen Anwendung	26 (6,2%)	20 (9,5%)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	24 (5,7%)	16 (7,6%)

Tabelle 4-16: Nicht-medikamentöse Interventionen sowie medikamentöse Hintergrundtherapien bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm im Studienverlauf – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ATTRIBUTE-CM	Acoramidis N=421	Placebo N=211
Nicht-medikamentöse Interventionen		
Herztransplantation	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Lebertransplantation	0 (0,0%)	0 (0,0%)
mechanischer Kreislaufunterstützung	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Einsetzen eines Herzschrittmachers	37 (8,8%)	18 (8,5%)
Kardioversion	35 (8,3%)	19 (9,0%)
Einsetzen eines implantierbaren Defibrillators	11 (2,6%)	3 (1,4%)
Medikamentöse Hintergrundtherapien		
Kardiovaskuläres System	419 (99,5%)	210 (99,5%)
Diuretika	395 (93,8%)	204 (96,7%)
FUROSEMIDE	309 (73,4%)	171 (81,0%)
SPIRONOLACTONE	158 (37,5%)	96 (45,5%)
BUMETANIDE	54 (12,8%)	39 (18,5%)
TORASEMIDE	45 (10,7%)	32 (15,2%)
EPLERENONE	41 (9,7%)	27 (12,8%)
METOLAZONE	29 (6,9%)	30 (14,2%)
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	258 (61,3%)	126 (59,7%)
ATORVASTATIN	116 (27,6%)	62 (29,4%)
SIMVASTATIN	40 (9,5%)	23 (10,9%)
ROSUVASTATIN	47 (11,2%)	15 (7,1%)
Beta-Adrenozeptorantagonisten	235 (55,8%)	125 (59,2%)
BISOPROLOL	99 (23,5%)	56 (26,5%)
METOPROLOL	59 (14,0%)	31 (14,7%)
Mittel mit Wirkung auf das Renin- Angiotensin-System	215 (51,1%)	110 (52,1%)
RAMIPRIL	38 (9,0%)	33 (15,6%)
Herztherapie	192 (45,6%)	111 (52,6%)
AMIODARONE	66 (15,7%)	33 (15,6%)
TAFAMIDIS	47 (11,2%)	41 (19,4%)
Calciumkanalblocker	50 (11,9%)	22 (10,4%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Acoramidis	Placebo
ATTRIBUTE-CM	N=421	N=211
Blut und blutbildende Organe	394 (93,6%)	199 (94,3%)
Antithrombotische Mittel	390 (92,6%)	196 (92,9%)
APIXABAN	185 (43,9%)	88 (41,7%)
ACETYLSALICYLIC ACID	98 (23,3%)	66 (31,3%)
RIVAROXABAN	85 (20,2%)	42 (19,9%)
WARFARIN	36 (8,6%)	23 (10,9%)
Antianämika	95 (22,6%)	56 (26,5%)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	52 (12,4%)	35 (16,6%)
Alimentäres System und Stoffwechsel	357 (84,8%)	185 (87,7%)
Mittel bei Säure-bedingten Erkrankungen	227 (53,9%)	109 (51,7%)
OMEPRAZOLE	92 (21,9%)	35 (16,6%)
PANTOPRAZOLE	78 (18,5%)	38 (18,0%)
Mineralstoffe	146 (34,7%)	84 (39,8%)
POTASSIUM CHLORIDE	88 (20,9%)	44 (20,9%)
Vitamine	143 (34,0%)	84 (39,8%)
COLECALCIFEROL	54 (12,8%)	36 (17,1%)
VITAMIN D NOS	32 (7,6%)	21 (10,0%)
Antidiabetika	92 (21,9%)	60 (28,4%)
METFORMIN	34 (8,1%)	29 (13,7%)
Mittel gegen Obstipation	93 (22,1%)	53 (25,1%)
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	31 (7,4%)	23 (10,9%)
Antiinfektiva zur systemischen Anwendung	341 (81,0%)	168 (79,6%)
Impfstoffe	287 (68,2%)	144 (68,2%)
COVID-19 VACCINE	280 (66,5%)	139 (65,9%)
INFLUENZA VACCINE	88 (20,9%)	43 (20,4%)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	203 (48,2%)	102 (48,3%)
AMOXICILLIN	73 (17,3%)	28 (13,3%)
Nervensystem	294 (69,8%)	156 (73,9%)
Analgetika	244 (58,0%)	124 (58,8%)
PARACETAMOL	180 (42,8%)	96 (45,5%)

Studie ATTRIBUTE-CM	Acoramidis N=421	Placebo N=211
Psycholeptika	116 (27,6%)	64 (30,3%)
Psychoanaleptika	66 (15,7%)	40 (19,0%)
Anästhetika	59 (14,0%)	36 (17,1%)
Muskel- und Skelettsystem	226 (53,7%)	114 (54,0%)
Gichtmittel	148 (35,2%)	74 (35,1%)
ALLOPURINOL	123 (29,2%)	64 (30,3%)
COLCHICINE	51 (12,1%)	16 (7,6%)
Antiphlogistika und Antirheumatika	71 (16,9%)	38 (18,0%)
Respirationstrakt	151 (35,9%)	83 (39,3%)
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	89 (21,1%)	47 (22,3%)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	53 (12,6%)	21 (10,0%)
Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline	155 (36,8%)	75 (35,5%)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung	115 (27,3%)	50 (23,7%)
Schilddrüsentherapie	52 (12,4%)	33 (15,6%)
LEVOTHYROXINE	24 (5,7%)	23 (10,9%)
Urogenitalsystem und Sexualhormone	133 (31,6%)	65 (30,8%)
Urologika	129 (30,6%)	63 (29,9%)
TAMSULOSIN	47 (11,2%)	33 (15,6%)
Dermatika	92 (21,9%)	52 (24,6%)
Corticosteroide, dermatologische Zubereitungen	43 (10,2%)	24 (11,4%)
Sinnesorgane	71 (16,9%)	43 (20,4%)
Ophthalmika	68 (16,2%)	42 (19,9%)
Varia	64 (15,2%)	32 (15,2%)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von

a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Bei der Studie ATTRibute-CM handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Acoramidis im Vergleich zu Placebo untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer TTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsarme Acoramidis oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte über das Interactive Voice/Web Response System (IxRS) stratifiziert nach ATTR-CM Genotyp (ATTRh-CM vs. ATTRwt-CM), NT-proBNP-Level bei Screening (≤ 3000 vs. > 3000 pg/mL) und eGFR bei Screening (≥ 45 versus < 45 mL/min/1,73 m²). In der Safety-Population wurden 421 Patienten im Acoramidis-Arm und 211 Patienten im Placebo-Arm behandelt.

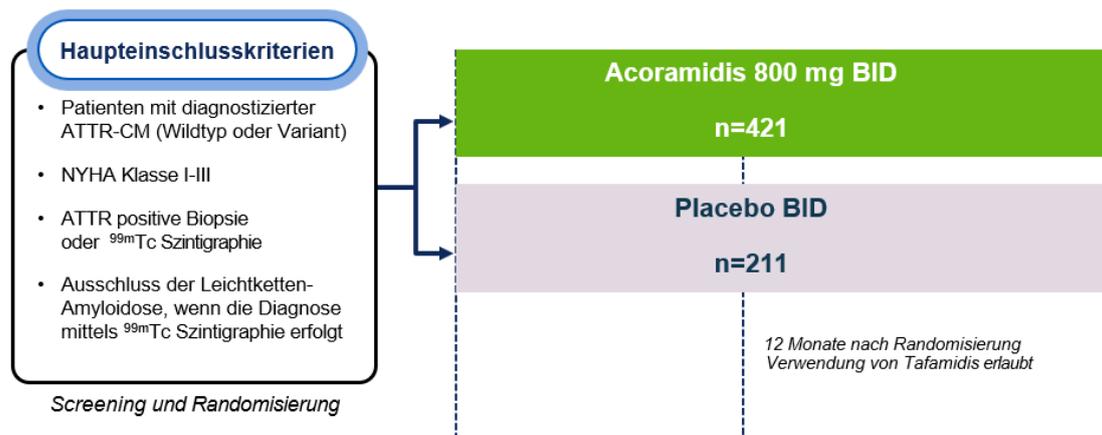


Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie ATTRibute-CM und Haupteinschlusskriterien.

Verändert nach [43]

^{99m}Tc: Technetium-markiertes Pyrophosphat oder Bisphosphonat (z. B. DPD); ATTR-CM: Transthyretin-Amyloid-Kardiomyopathie; BID: 2x täglich; ^{99m}Tc-3, Tc-3,3-Diphosphono-1,2-propandicarboxylsäure; NYHA, New York Heart Association.

Nach Screening und Randomisierung erfolgte eine insgesamt 30 Monate lange verblindete, placebokontrollierte Behandlungsphase. Nach einer 12-monatigen Behandlungsdauer (Teil A) wurde die Wirksamkeit anhand des 6MWT und KCCQ erhoben. Um die Verblindung über Teil A hinaus zu gewährleisten, wurde für die Analyse von Teil A nur ein separates Teil-A-Team entblindet, welches im Anschluss auch nicht mehr an der Durchführung oder Analyse

von Teil B beteiligt war. Das Teil-B-Team blieb somit über den gesamten Studienzeitraum auch über Teil A hinaus verblindet. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Behandlung über des gesamten Studienzeitraum inklusive Teil B (bis Monat 30) entscheidend, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Acoramidis zu betrachten. 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfolgte eine Nachbeobachtungsvisite.

Ein unabhängiges Data Monitoring Committee (DMC) überwachte die Sicherheit, Wirksamkeit und Durchführung der Studie. Ein unabhängiges Clinical Events Committee (CEC) prüfte und bewertete die von den Prüfern gemeldeten Ereignisse, darunter Tod, Herztransplantationen, den Einsatz von Geräten zur mechanischen Kreislaufunterstützung (CMAD), kardiovaskulärbedingten Krankenhausaufenthalten sowie klinisch relevante Ereignisse (EOCI), um zu bestimmen, ob sie die Kriterien der im Protokoll festgelegten Wirksamkeitsendpunkte erfüllten. Ein unabhängiges akademisches Data Reporting Center analysierte die unverblindeten Daten für das DMC. Das spezielle statistische Team, das das DMC unterstützte, war nicht in die Durchführung der Studie involviert.

So erhielten die Patienten in beiden Studienarmen zu Studienstart eine stabile Hintergrundtherapie für Herzinsuffizienz. Die Dosierung dieser Therapie, abgesehen von der Dosierung für Diuretika, musste zwei Wochen vor Screening stabil eingestellt sein (definiert als nicht mehr als 50% Dosisadjustierung sowie keine kategorischen Therapieänderungen). Auch nach Beginn der Studie wurde die Hintergrundtherapie regelmäßig überprüft und bei Bedarf patientenindividuell optimiert.

Falls während der Studie Tafamidis im Land des entsprechenden Studienzentrums eine Zulassung für die ATTR-CM erhielt, konnten Patienten, welche mindestens 12 Monate verblindete Therapie hinter sich hatten, Tafamidis als Hintergrundtherapie erhalten. Sofern der Beginn der Einnahme von Tafamidis als Hintergrundtherapie mehr als 7 Tage nach einer der Studienvisiten erfolgte, sollten die Patienten zuvor eine zusätzliche Visite einlegen.

Patientencharakteristika der Studie ATTRibute-CM

In die Studie wurden erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit nachgewiesener ATTR-CM eingeschlossen. In den Acoramidis-Arm wurde 421 Patienten, und in Placebo-Arm 211 Patienten randomisiert. Die demographischen Patientencharakteristika sowie auch die krankheitsspezifischen Charakteristika (Tabelle 4-14) waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen.

Entsprechend der Epidemiologie der Erkrankung waren in der Studie mehr Männer (Acoramidis: 91,2%; Placebo: 88,2%) als Frauen (Acoramidis: 8,8%; Placebo: 11,9%) eingeschlossen. Das Alter lag im Durchschnitt bei (77,37 ±6,45) Jahren (Acoramidis-Arm) bzw. (77,09 ±6,76) Jahren (Placebo-Arm) mit einem Median von 78 Jahren in beiden Studienarmen. 53,9% bzw. 55,5% der Patienten wurden in Studienzentren in Europa behandelt, 19,0% bzw. 21,8% in den USA.

Die Patienten waren im Durchschnitt seit 1,24 ±1,20 Jahren (Acoramidis) bzw. 1,12 ±1,19 Jahren (Placebo) mit ATTR-CM diagnostiziert. Die eGFR betrug zu Baseline im

Median 61 ml/min/1,73m² (Acoramidis) bzw. 60 ml/min/1,73m² (Placebo) mit einer Spanne von 8-125 bzw. 21-114 ml/min/1,73m². Um dem ITT-Prinzip zu genügen und den Versorgungsalltag wiederzugeben, werden in diesem Nutzendossier alle Patienten der ITT-Population dargestellt. Diese beinhaltet auch die Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die in der für den CSR prädefinierten mITT-Population nicht mit eingeschlossen waren.

Eine kausale Therapie der ATTR-CM sollte grundsätzlich so früh wie möglich eingeleitet werden, da vorhandene Amyloidablagerungen irreversibel sind [44]. Die Studie ATTRibute-CM liefert Evidenz, dass Acoramidis über ein breites Spektrum von Erkrankungs- und Herzinsuffizienzstadien eingesetzt werden kann. Die Patienten waren zu Baseline den NYHA-Klassen I (Acoramidis: 12,1%; Placebo: 8,1%), II (Acoramidis: 69,6%; Placebo: 76,8%) oder III (Acoramidis: 18,3%; Placebo: 15,2%) zugeordnet. Ein Großteil befand sich zu Studienbeginn in der NYHA-Klassifikation II. 90,3% der Patienten im Acoramidis-Arm und 90,5% im Placebo-Arm wiesen Wildtyp-ATTR-CM auf und demnach nur 9,7% bzw. 9,5% die hereditäre Variante der ATTR-CM. Am häufigsten lag bei der hereditären Variante die V122I-Mutation (Acoramidis: 24/39 (61,5%); Placebo: 12/19 (63,2%)) vor, gefolgt von der T60A-Mutation (Acoramidis: 3/39 (7,7%); 2/19 (10,5%)). Für die NT-proBNP-Level wiesen 64,6% bzw. 64,5% zu Baseline Werte von ≤3000 pg/ml auf, während 35,4% bzw. 35,6% Werte von über 3000 pg/ml hatten. NT-proBNP ist ein Biomarker, der bei erhöhten Werten (bereits ab 125 pg/ml) auf eine Herzinsuffizienz hinweist. Entsprechend des Erscheinungsbilds der ATTR-CM hatten 58,2% bzw. 58,3% der Patienten Vorhofflimmern in der Anamnese und 19,2% bzw. 18,5% der Patienten hatten einen dauerhaften Herzschrittmacher, 6,2% bzw. 8,1% einen implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) eingesetzt.

Insgesamt entsprechen die Patienten der Studie ATTRibute-CM und damit die Studienpopulation demnach der intendierten Zielpopulation und sind zwischen den Studienarmen gut ausbalanciert.

Behandlung

Studienmedikation

Intervention

Im Interventionsarm erhielten die Patienten 800 mg Acoramidis-HCl (entspricht 712 mg Acoramidis) in Form von je 2x 400 mg (entspricht 356 mg Acoramidis je Tablette) Tabletten BID.

Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe erhielten die Patienten Placebo BID (jeweils 2 Tabletten)

Die Patienten wurden im Acoramidis-Arm durchschnittlich 24,64 (±8,881) Monate und im Placebo-Arm durchschnittlich 24,90 (±8,115) Monate behandelt.

Hintergrundtherapie

Die Patienten konnten in beiden Studienarmen eine stabile Hintergrundtherapie für die Herzinsuffizienz erhalten. Die Dosierung dieser Therapie, abgesehen von der Dosierung für Diuretika, musste zwei Wochen vor Screening stabil eingestellt sein (definiert als nicht mehr als 50% Dosisadjustierung sowie keine kategorischen Therapieänderungen). Auch nach Beginn der Studie wurde die Hintergrundtherapie regelmäßig überprüft und bei Bedarf patientenindividuell optimiert.

Falls während der Studie Tafamidis im Land des entsprechenden Studienzentrums eine Zulassung für die ATTR-CM erhielt, konnten Patienten, welche mindestens 12 Monate verblindete Therapie hinter sich hatten, Tafamidis als Hintergrundtherapie erhalten. Sofern der Beginn der Einnahme von Tafamidis als Hintergrundtherapie mehr als 7 Tage nach einer der Studienvisiten erfolgte, sollten die Patienten zuvor eine zusätzliche Visite einlegen. Die Hintergrundtherapie wurde in der Studie ATTRibute-CM dokumentiert. Die häufigsten Hintergrundtherapien im Studienverlauf bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm sind in Tabelle 4-16 dargestellt.

Wie in Tabelle 4-16 dargestellt, erhielten die Patienten eine große Bandbreite an Therapien zur Behandlung der ATTR-CM-bedingten Symptomatik wie Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern und weiterer Komorbiditäten, die belegen, dass es auch im Studienverlauf fortlaufend zu einer Überprüfung und Optimierung der Hintergrundtherapie gekommen ist. Am häufigsten wurden sie mit Diuretika (Acoramidis: 93,8%; Placebo: 96,7%), Betablockern (Acoramidis: 55,8%; Placebo: 59,2%) und Mitteln mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System (Acoramidis: 51,1%; Placebo: 52,1%) behandelt. Sie erhielten ebenfalls häufig Herztherapien, darunter z.B. Antiarrhythmika oder Vasodilatoren (Acoramidis: 45,6%; Placebo: 52,6%). Ab Monat 12 wurden 11,2% der Patienten in Acoramidis-Arm und 19,4% der Patienten im Placebo-Arm mit Tafamidis behandelt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die in der Studie ATTRibute-CM eingesetzte optimierte Hintergrundtherapie keine wesentlichen Einschränkungen hinsichtlich der Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz, zugrunde liegenden Erkrankungen oder Begleitsymptomen aufwies. Die Hintergrundtherapie konnte jederzeit modifiziert werden und entsprach den aktuellen Empfehlungen für ATTR-CM-Patienten. Insgesamt erhielten damit alle Patienten eine symptomatische Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie zur Behandlung der Komorbiditäten, welche zusammengenommen eine bestmögliche optimierte Therapie im Sinne von Best Supportive Care in diesem Anwendungsgebiet widerspiegelt.

Der Studienstatus der Patienten inklusive des Anteils der Patienten, die gescreent wurden, die die Studie nicht beendeten oder die Behandlungsperiode nicht abschlossen, sowie die zugehörigen Abbruchgründe, sind in Tabelle 4-17 dargestellt, ebenso wie die Behandlungs- und Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen. Sowohl Behandlungsdauer als auch Beobachtungsdauer unterschieden sich nur unwesentlich zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-17: Studienstatus der Patienten in der Studie ATTRIBUTE-CM – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ATTRIBUTE-CM	Acoramidis N=421	Placebo N=211
Einwilligungserklärung unterschieben		836
Nicht randomisiert		204
UE oder SUE		3
COVID-19 Kontrollmaßnahmen		2
Einschlusskriterien nicht erfüllt		85
Ausschlusskriterien erfüllt		78
Ander Gründe		20
Einwilligung zurückgezogen		16
Randomisiert	421	211
Mindestens eine Dosis der zugeordneten Prüfmedikation erhalten	421 (100%)	211 (100%)
Studie vollständig beendet	331 (78,6%)	154 (73,0%)
Studienmedikation nicht abgebrochen	297 (70,5%)	141 (66,8%)
Studienmedikation frühzeitig abgebrochen	34 (8,1%)	13 (6,2%)
Studie nicht beendet	90 (21,4%)	57 (27,0%)
Einverständnis zurückgezogen	15 (3,6%)	6 (2,8%)
Tod	75 (17,8%)	51 (24,2%)
Behandlungsperiode nicht abgeschlossen	124 (29,5%)	70 (33,2%)
Unerwünschte Ereignisse	40 (9,5%)	18 (8,5%)
Protokollverletzungen	1 (0,2%)	3 (1,4%)
Non-Compliance bezüglich der Studienmedikation oder Protokoll	5 (1,2%)	2 (0,9%)
Einverständnis zurückgezogen	9 (2,1%)	3 (1,4%)
Notwendigkeit für nicht erlaubte Begleitmedikation	8 (1,9%)	1 (0,5%)
Lost to Follow-Up	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Entscheidung des Prüfarztes	2 (0,5%)	4 (1,9%)
Entscheidung des Patienten	18 (4,3%)	13 (6,2%)
Tod	39 (9,3%)	22 (10,4%)
Andere	2 (0,5%)	3 (1,4%)
Behandlungsdauer (Monate)		
MW (SD)	24,64 (8,88)	24,90 (8,12)
Median (Min-Max)	29,47 (0,2-30,8)	29,44 (2,6-31,7)
Beobachtungsdauer (Monate)		
Mean (SD)	26,99 (6,31)	26,74 (6,18)

Studie	Acoramidis	Placebo
ATTRibute-CM	N=421	N=211
Median (Min-Max)	29,60 (0,79-31,61)	29,57 (2,63-31,90)
Berechnung der Monate für die Behandlungsdauer mit dem Prüfpräparat sowie der Beobachtungsdauer ergibt sich aus: (letzter Tag – erster Tag +1)/30,4375		
ME: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)		

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ATTRibute wurden 95 Zentren in 18 Ländern durchgeführt – die Mehrheit der Patienten wurde in Zentren in Europa behandelt. Der Versorgungsstandard für Patienten mit ATTR-CM und die Empfehlungen für die Behandlung der ATTR-CM sind international vergleichbar und entsprechen der in dieser Studie umgesetzten Hintergrundtherapie. Die Studienpopulation repräsentiert hinsichtlich ihrer Krankheitsgeschichte und Vorbehandlungen die Zielpopulation von Acoramidis. Es gibt keine Hinweise, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen. Es kann daher von einer vollständigen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ATTRibute-CM (AG10-301)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ATTRibute-CM handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie.

Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsgruppe Acoramidis und Placebo. Die Randomisierung war hierbei stratifiziert nach ATTR-CM Genotyp, NT-proBNP und eGFR zu Baseline. Im Ergebnis lieferte die Randomisierung gut balancierte Behandlungsgruppen bezüglich der betrachteten Patientencharakteristika (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Nach Screening und Randomisierung folgte eine insgesamt 30 Monate lange verblindete, placebokontrollierte Behandlungsphase. Nach 12-monatigen Behandlung nach Randomisierung (Teil A) wurde die Wirksamkeit anhand des 6MWT und KCCQ erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Behandlung über den gesamten Studienzeitraum inklusive Teil B (bis Monat 30) von Bedeutung, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Acoramidis zu betrachten. 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation wurde eine Nachbeobachtungsvisite durchgeführt.

Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung während der doppelblinden Behandlungsphase der Studie verblindet. Um die Verblindung über Teil A hinaus zu gewährleisten, wurde für die Analyse von Teil A nur ein separates Teil-A-Team entblindet, welches im Anschluss auch nicht mehr an der Durchführung oder Analyse von Teil B beteiligt war. Das Teil-B-Team blieb somit über den gesamten Studienzeitraum auch über Teil A hinaus verblindet.

Die Erhebung und Auswertung von Endpunkten erfolgte so wie im Studienprotokoll präspezifiziert. Des Weiteren existieren keine sonstigen Aspekte, die die Studie potenziell verzerren könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie ATTRibute-CM deshalb als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	ATTRibute-CM
Mortalität	
Gesamtmortalität	Ja
Kardiovaskulär-bedingte Mortalität	Ja
Morbidität	
Gesamthospitalisierungen	Ja
Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen inklusive Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz	Ja
Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen	Ja
6MWT	Ja
EQ-5D VAS	Ja
TTR-Level	Ja
NT-proBNP-Level	Ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
KCCQ	Ja
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse	Ja
6MWT: 6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test); EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; TTR: Transthyretin	

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine

Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1 Mortalität

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
ATTRibute-CM	<p><u>Definition</u></p> <p>Die <i>Gesamtmortalität</i> wurde als Tod durch jegliche Ursache definiert. Patienten, welche eine Herztransplantation oder die Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung (Cardiac Mechanical Assist Device, CMAD) erhielten, wurden ebenfalls als Todesfall gezählt. Patienten, die das betreffende Ereignis nicht erreichten, wurden für die Ereigniszeitanalysen zum Zeitpunkt, an dem diese zuletzt lebend beobachtet wurden, zensiert.</p> <p>Da die Gesamtmortalität unter Zählung von Herztransplantationen und der Implantation einer CMAD die präspezifizierte Hauptanalyse dieses Endpunktes in der Studie darstellt, wird sie auch in diesem Nutzendossier präsentiert. Zusätzlich wird eine Analyse, bei der Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung nicht als Ereignis zählen, dargestellt. CMAD war definiert als eine dauerhafte CMAD, die bei einem Studienteilnehmer mit Herzinsuffizienz im Endstadium als Überbrückung bis zur Transplantation oder auch als Zieltherapie fungierte. Vorübergehende mechanische Unterstützung des Herzens wurde nicht als CMAD betrachtet. Darüber hinaus wurden andere kardiale Herzinterventionen wie Herzschrittmacher, implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren, kardiale Resynchronisationstherapie, perkutane Koronarintervention, Koronararterien-Bypass-Operation, perkutane Herzklappenintervention oder -chirurgie nicht als CMAD betrachtet.</p> <p>Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde sowohl als Ereigniszeitanalyse ausgewertet als auch der Behandlungsunterschied nach 30 Monaten als binäre Analyse zur Betrachtung der langfristigen Wirkung dargestellt. Die grafische Darstellung der Ereigniszeitanalyse erfolgte über eine Kaplan-Meier Kurve.</p> <p><u>Datenanalyse</u></p> <p><i>Maßgebliche Analysen anhand der ITT-Population:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis) • Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen <u>nicht</u> als Ereignis) • Zeit von Randomisierung zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis) • Zeit von Randomisierung zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen <u>nicht</u> als Ereignis) <p><i>Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population zur Anwendung von Tafamidis als Teil der Hintergrundtherapie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypothetical Strategy: Werte ab dem Zeitpunkt, zu dem Patienten Tafamidis als Hintergrundtherapie initiierten, wurden nicht in die Analyse mit einbezogen. <p><i>Ergebnisse zu Monat 12 sind im Anhang 4-G dargestellt.</i></p>
CMAD: Mechanischen Kreislaufunterstützung (Cardiac Mechanical Assist Device); ITT: Intention-to-Treat; mITT: modified Intention-to-Treat	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ATTRibute-CM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ATTRibute-CM handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Maßgebliche Analyse für die Gesamtmortalität

Insgesamt sind in der Studie 84 (20%) Patienten im Acoramidis-Arm und 55 (26%) Patienten im Placebo-Arm verstorben. Für die maßgebliche Analyse der Gesamtmortalität wurde sowohl eine Auswertung, bei der Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung als Ereignis zählen, wie sie im SAP präspezifiziert war, als auch eine Auswertung, bei der Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung nicht als Ereignis zählen, gerechnet. Die Anzahl der Ereignisse inklusive Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung betrug 84 (20%) im Acoramidis-Arm und 57 (27,0%) im Placebo-Arm. Patienten, die das betreffende Ereignis nicht erreichten, wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem die Patienten nachweislich am Leben waren, zensiert.

Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde sowohl als Ereigniszeitanalyse ausgewertet (Tabelle 4-23), als auch der Behandlungsunterschied nach 30 Monaten als binäre Analyse zur Betrachtung der langfristigen Wirkung dargestellt (Tabelle 4-22).

Tabelle 4-22: Ergebnisse für die Gesamtmortalität: Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRIBUTE-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Gesamtmortalität, Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis)						
Acoramidis	421	84 (19,9)	0,74 [0,56; 0,98]	0,65 [0,43; 0,98]	-0,07 [-0,14; 0,00]	0,0390
Placebo	211	57 (27,0)				
Gesamtmortalität, Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen <u>nicht</u> als Ereignis)						
Acoramidis	421	84 (19,9)	0,77 [0,58; 1,02]	0,68 [0,45; 1,04]	-0,06 [-0,13; 0,01]	0,0734
Placebo	211	55 (26,1)				
<p><i>a: RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i></p>						
ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Gesamtmortalität: Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRIBUTE-CM, ITT-POPULATION, 30 MONATE					ACORAMIDIS VS. PLACEBO	
Behandlung	N	n (%)	Ereignisrate ^a	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
Zeit von Randomisierung zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis)						
Acoramidis	421	84 (19,9)	8,9	NB [NB; NB]	0,76 [0,54; 1,07]	0,0520
Placebo	211	57 (27,0)	12,1	NB [NB; NB]		
Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen <u>nicht</u> als Ereignis)						
Acoramidis	421	84 (19,9)	8,9	NB [NB; NB]	0,79 [0,56; 1,12]	0,0912
Placebo	211	55 (26,1)	11,7	NB [NB; NB]		
<p><i>a: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko.</i></p> <p><i>b: Die mediane Ereigniszeit wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzer berechnet.</i></p> <p><i>c: Das HR wurde mittels Cox-Regressionsmodell berechnet, mit Behandlung und Baselinewert des 6-Minuten-Gehtest als Kovariablen und stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i></p> <p><i>d: Der p-Wert wurde mittels zweiseitigen Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i></p>						
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; NB: nicht berechenbar						

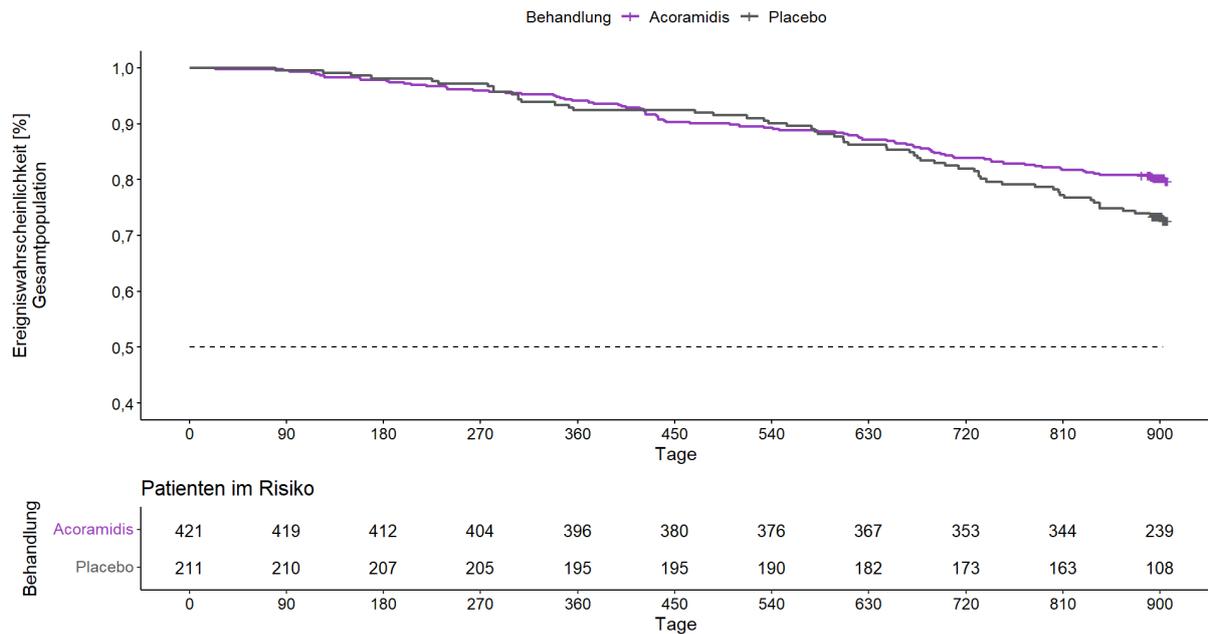


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis) – ITT-Population

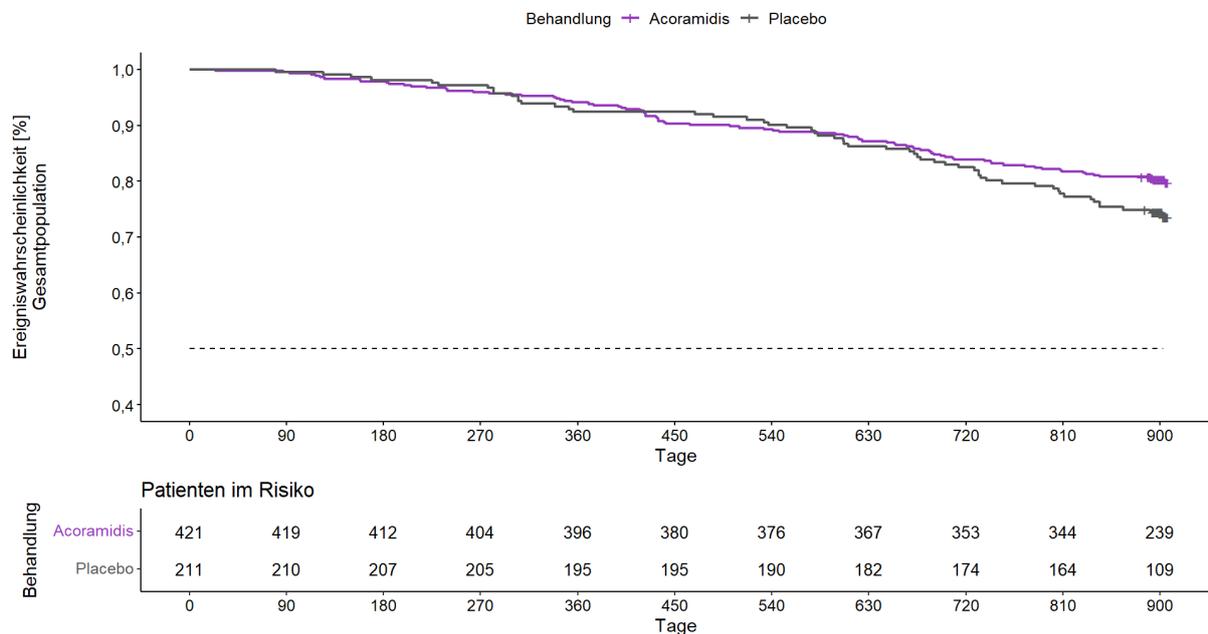


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen nicht als Ereignis) – ITT-Population

Für den Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis) zeigt sich unter Behandlung mit Acoramidis eine Verringerung des Risikos, innerhalb von 30 Monaten zu versterben, um 26% (RR [95%-KI]: 0,74 [0,56; 0,98], siehe Tabelle 4-22). **Das Ergebnis ist statistisch signifikant (p=0,0390) zum Vorteil für Acoramidis.** Die Auswertung, bei der Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung nicht als Ereignis gewertet wurden, bestätigt diese Ergebnisse, es zeigt sich ein numerischer Vorteil für Acoramidis.

Für die Zeit von Randomisierung zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis) zeigt sich unter Behandlung mit Acoramidis eine Verringerung des Risikos, zu versterben, um 24% (HR [95%-KI]: 0,76 [0,54; 1,07], siehe Tabelle 4-23). Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant (p=0,0520), zeigt aber einen numerischen Vorteil für Acoramidis. In keinem der beiden Behandlungsarme wurde der Median der Gesamtmortalität erreicht. Die Auswertung, bei der Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung nicht als Ereignis gewertet wurden bestätigt diese Tendenz, es zeigt sich ebenfalls ein numerischer Vorteil für Acoramidis. Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtmortalität (Abbildung 4-3 und Abbildung 4-4) fällt auf, dass sich diese im Verlauf der Studie mehrmals kreuzen. Das Kreuzen von Überlebenskurven ist im Allgemeinen darauf zurückzuführen, dass die Überlebenszeiten in einer Behandlungsgruppe stärker variieren als in der anderen. Das bedeutet, dass die Proportionalitätsannahme des Cox Proportional Hazard Modells, auf deren Annahme dieses Modell grundlegend beruht, verletzt wird, und die Betrachtung des Hazard Ratios (HR) daher zu Fehlinterpretationen führen kann. Auch der Log-Rank-Test verliert bei nicht-proportionalen Hazards an Power [37, 38]. Aus diesem Grund wird für das Gesamtüberleben hauptsächlich die binäre Betrachtung des Behandlungsunterschieds nach 30 Monaten – der längsten verfügbaren Beobachtungszeit – betrachtet, da diese direkte Auskunft über das langfristige Überleben der Patienten gibt.

Die Ergebnisse für die mITT-Population bestätigen den Vorteil von Acoramidis, welcher in der ITT-Population beobachtet wurde, in diesem Endpunkt. Zudem sind in Anhang 4-G Ergebnisse nach 12 Monaten (Ende von Teil A der Studie) dargestellt.

Sensitivitätsanalyse zur Anwendung von Tafamidis als Teil der Hintergrundtherapie

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Gesamtmortalität: Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten – Sensitivitätsanalyse Hypothetical Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRIBUTE-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Gesamtmortalität, Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis) - Hypothetical Strategy						
Acoramidis	421	80 (19,0)	0,86 [0,63; 1,17]	0,81 [0,52; 1,24]	-0,03 [-0,11; 0,04]	0,336
Placebo	211	47 (22,3)				
Gesamtmortalität, Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen <u>nicht</u> als Ereignis) - Hypothetical Strategy						
Acoramidis	421	80 (19,0)	0,88 [0,64; 1,20]	0,83 [0,54; 1,28]	-0,03 [-0,10; 0,04]	0,4133
Placebo	211	46 (21,8)				
<p><i>a: RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i></p>						
ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Gesamtmortalität: Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache – Sensitivitätsanalyse Hypothetical Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRIBUTE-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	n (%)	Ereignisrate ^a	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
Zeit von Randomisierung zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis) - Hypothetical Strategy						
Acoramidis	421	80 (19,0)	9,0	NB [NB; NB]	0,88 [0,61; 1,26]	0,2606
Placebo	211	47 (22,3)	11,0	NB [NB; NB]		
Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen nicht als Ereignis) - Hypothetical Strategy						
Acoramidis	421	80 (19,0)	9,0	NB [NB; NB]	0,90 [0,62; 1,30]	0,3184
Placebo	211	46 (21,8)	10,7	NB [NB; NB]		
<p>a: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko b: Die mediane Ereigniszeit wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzer berechnet c: Das HR wurde mittels Cox-Regressionsmodell berechnet, mit Behandlung und Baselinewert des 6-Minuten-Gehtest als Kovariablen und stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. d: Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</p>						
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; NB: nicht berechenbar						

Als Sensitivitätsanalyse wurden Analysen mit der Hypothetical Strategy berechnet. Bei dieser Analyse wurde für Patienten, die Tafamidis als Hintergrundtherapie erhielten, Werte ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Tafamidis nicht in die Analyse mit einbezogen. Diese Analysen bestätigen, dass die Anwendung von Tafamidis das Ergebnis der primären Analyse nicht maßgeblich beeinflusst. Die Ergebnisse der Principal-Stratum-Analyse, bei der nur die Patienten, welche kein Tafamidis während der Studie einnahmen, betrachtet wurden sind hierzu ebenfalls konsistent.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung nur eine direkt vergleichende RCT (ATTRibute-CM) vorliegt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie ATTRibute-CM vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.1.2 Kardiovaskulär-bedingte Mortalität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von kardiovaskulär-bedingte Mortalität

Studie	Operationalisierung
ATTRibute-CM	<p><u>Definition</u></p> <p>Die <i>kardiovaskulär-bedingte Mortalität</i> war als Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis definiert. Für die kardiovaskulär-bedingte Mortalität wurden alle Todesfälle berücksichtigt, die in der Bewertung des Clinical Events Committee (CEC) auf eine kardiovaskuläre Ursache oder eine unbestimmte Ursache zurückgeführt wurden.</p> <p>Per CRC-Charter umfassten die kardiovaskulären Ursachen den Tod infolge eines akuten Myokardinfarkts, den plötzlichen Herztod, Tod aufgrund von Herzversagen, Tod infolge eines Schlaganfalls kardioembolischen, vaskulären oder nicht-traumatischen Ursprungs, Tod aufgrund von kardiovaskulären Eingriffen, Tod aufgrund einer kardiovaskulären Blutung und Tod aufgrund anderer kardiovaskulärer Ursachen.</p> <p>Herztransplantationen und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung wurden für die kardiovaskulär-bedingte Mortalität analog zum Endpunkt Gesamtmortalität berücksichtigt.</p> <p><u>Datenanalyse</u></p> <p><i>Maßgebliche Analysen anhand der ITT-Population:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis) • Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen <u>nicht</u> als Ereignis) • Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis) • Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen <u>nicht</u> als Ereignis) <p><i>Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population zur Anwendung von Tafamidis von Tafamidis in der Hintergrundtherapie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypothetical Strategy: Werte ab dem Zeitpunkt, zu dem Patienten Tafamidis als

Studie	Operationalisierung
	Hintergrund-therapie initiierten, wurden nicht in die Analyse mit einbezogen.
	<i>Ergebnisse zu Monat 12 sind im Anhang 4-G dargestellt.</i>
CEC: Clinical Events Committee; ITT: Intention-to-Treat; mITT: modified Intention-to-Treat	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskulär-bedingte Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ATTRibute-CM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ATTRibute-CM handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskulär-bedingte Mortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Maßgebliche Analyse für die kardiovaskulär-bedingte Mortalität

Insgesamt sind in der Studie 63 Patienten (15,0%) im Acoramidis-Arm und 45 Patienten (21,3%) im Placebo-Arm an kardiovaskulär-bedingten Ursachen verstorben. Für die maßgebliche Analyse der kardiovaskulär-bedingten Mortalität wurden eine Herztransplantation oder eine Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung als Ereignis gezählt. Die Anzahl der Ereignisse betrug somit 63 (15,0%) im Acoramidis-Arm und 47 (27,0%) im

Placebo-Arm. Patienten, die das betreffende Ereignis nicht erreichten, wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem die Patienten nachweislich am Leben waren, zensiert.

Der Endpunkt kardiovaskulär-bedingte Mortalität wurde sowohl als Ereigniszeitanalyse als auch als binäre Analyse nach 30 Monaten zur Betrachtung der langfristigen Wirkung ausgewertet.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die kardiovaskulär-bedingte Mortalität: Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Kardiovaskulär-bedingte Mortalität, Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis)						
Acoramidis	421	63 (15,0)	0,68 [0,49; 0,94]	0,59 [0,38; 0,92]	-0,07 [-0,14; -0,01]	0,0198
Placebo	211	47 (22,3)				
Kardiovaskulär-bedingte Mortalität, Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen <u>nicht</u> als Ereignis)						
Acoramidis	421	63 (15,0)	0,71 [0,51; 0,99]	0,63 [0,40; 0,98]	-0,06 [-0,13; 0,00]	0,0419
Placebo	211	45 (21,3)				
<p><i>a: RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i></p>						
ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die kardiovaskulär-bedingte Mortalität: Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRIBUTE-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	n (%)	Ereignisrate ^a	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis)						
Acoramidis	421	63 (15,0)	6,7	NB [NB; NB]	0,69 [0,47; 1,01]	0,0264
Placebo	211	47 (22,3)	10,0	NB [NB; NB]		
Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen <u>nicht</u> als Ereignis)						
Acoramidis	421	63 (15,0)	6,7	NB [NB; NB]	0,72 [0,49; 1,06]	0,0524
Placebo	211	45 (21,3)	9,6	NB [NB; NB]		
<p><i>a: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko.</i> <i>b: Die mediane Ereigniszeit wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzer berechnet.</i> <i>c: Das HR wurde mittels Cox-Regressionsmodell berechnet, mit Behandlung und Baselinewert des 6-Minuten-Gehtest als Kovariablen und stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i> <i>d: Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i></p>						
<p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; NB: nicht berechenbar</p>						

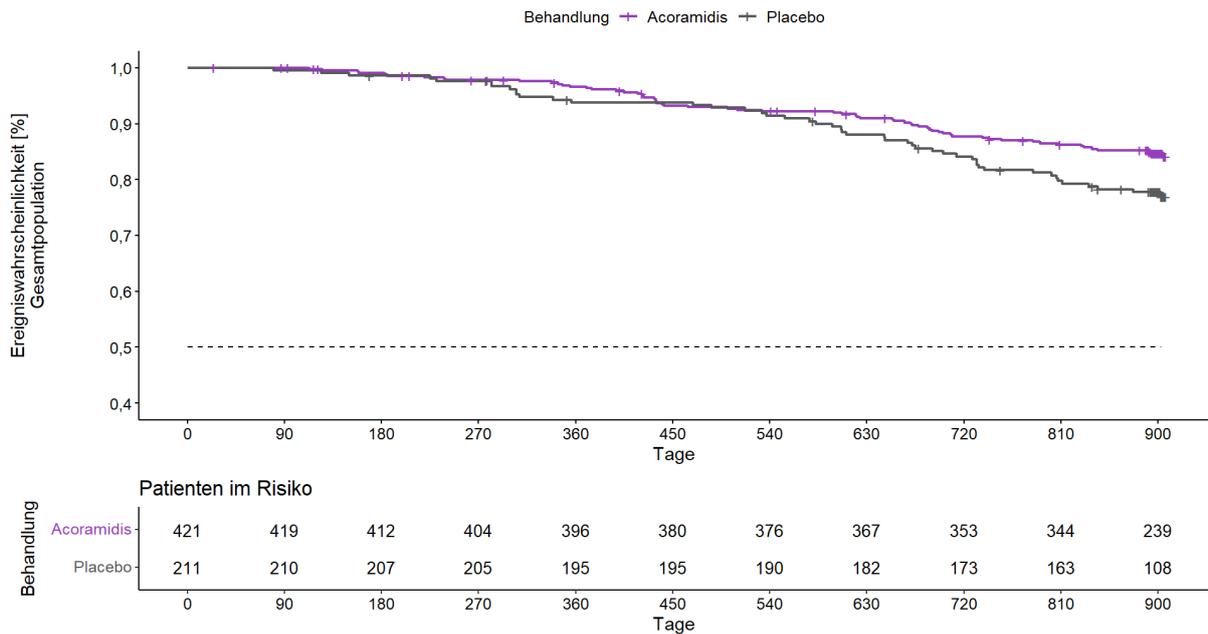


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von Randomisierung bis zum kardio-vaskulär-bedingten Tod (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis) – ITT-Population

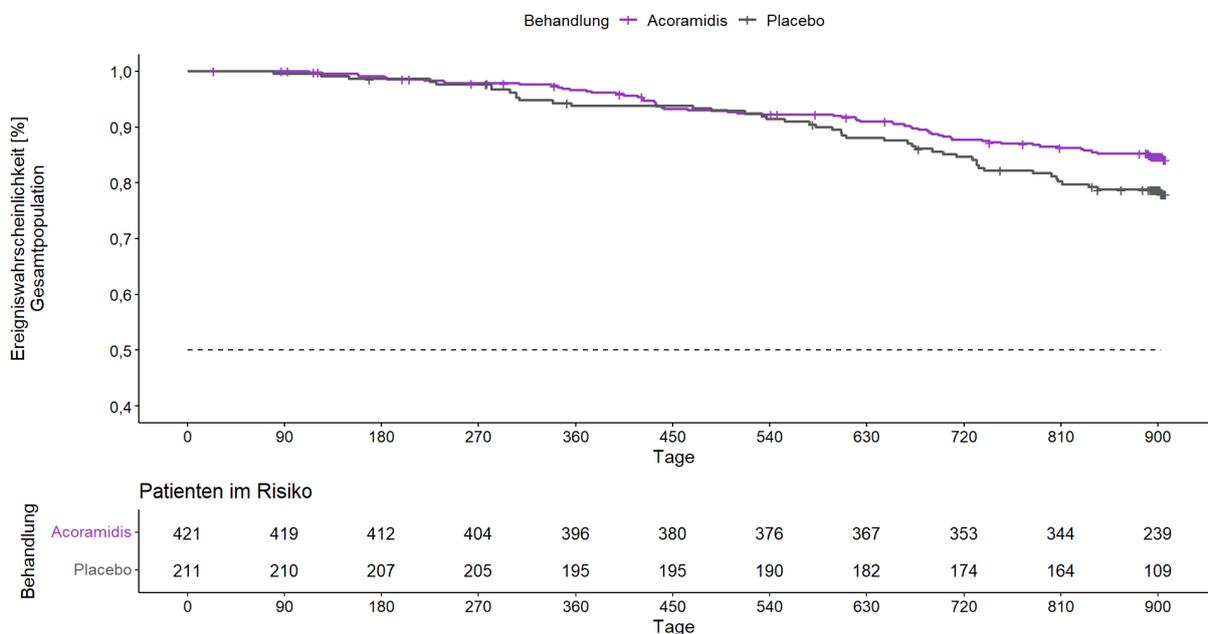


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von Randomisierung bis zum kardio-vaskulär-bedingten Tod (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen nicht als Ereignis) – ITT-Population

Für den Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis) zeigt sich unter Behandlung mit Acoramidis eine Verringerung des Risikos um 32% (RR [95%-KI]: 0,68 [0,49; 0,94]), siehe Tabelle 4-28). **Das Ergebnis ist statistisch signifikant (p=0,0198) zum Vorteil für Acoramidis.** Die Auswertung, bei der Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung nicht als Ereignis gewertet werden zeigen einen numerischen Vorteil für Acoramidis.

Für die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund kardiovaskulär-bedingter Ursache (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis) führt die Behandlung mit Acoramidis zu einer Verringerung des Risikos um 31% (HR [95%-KI]: 0,69 [0,47; 1,01], siehe Tabelle 4-29). Das Ergebnis ist **statistisch signifikant (p=0,0264) zum Vorteil von Acoramidis.** In keinem der beiden Behandlungsarme wurde der Median der kardiovaskulär-bedingten Mortalität erreicht. Die Auswertung, bei der Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung nicht als Ereignis gewertet wurden bestätigt diese Tendenzen. Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für Acoramidis.

Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven für die kardiovaskulär-bedingte Mortalität (Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6) fällt auf, dass sich diese im Verlauf der Studie mehrmals kreuzen. Das Kreuzen von Überlebenskurven ist im Allgemeinen darauf zurückzuführen, dass die Überlebenszeiten in einer Behandlungsgruppe stärker variieren als in der anderen. Das bedeutet, dass die Proportionalitätsannahme des Cox Proportional Hazard Modells, auf deren Annahme dieses Modell grundlegend beruht, verletzt wird, und die Betrachtung des Hazard Ratios (HR) daher zu Fehlinterpretationen führen kann. Auch der Log-Rank-Test verliert bei nicht-proportionalen Hazards an Power [37, 38]. Aus diesem Grund wird für die kardiovaskulär-bedingte Mortalität hauptsächlich die binäre Betrachtung des Behandlungsunterschieds nach 30 Monaten – der längsten verfügbaren Beobachtungszeit – betrachtet, da diese direkte Auskunft über das langfristige Überleben der Patienten gibt.

Die Ergebnisse für die mITT-Population bestätigen den Vorteil von Acoramidis, welcher in der ITT-Population beobachtet wurde, in diesem Endpunkt. Zudem sind in Anhang 4-G Ergebnisse nach 12 Monaten (Ende von Teil A der Studie) dargestellt.

Sensitivitätsanalyse zur Anwendung von Tafamidis als Teil der Hintergrundtherapie

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die kardiovaskulär-bedingte Mortalität: Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten – Sensitivitätsanalyse Hypothetical Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRIBUTE-CM, ITT-POPULATION, 30 MONATE			ACORAMIDIS VS. PLACEBO			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Kardiovaskulär-bedingte Mortalität, Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis) - Hypothetical Strategy						
Acoramidis	421	60 (14,2)	0,76 [0,54; 1,08]	0,70 [0,44; 1,11]	-0,05 [-0,11; 0,02]	0,1265
Placebo	211	40 (19,0)				
Kardiovaskulär-bedingte Mortalität, Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen <u>nicht</u> als Ereignis) - Hypothetical Strategy						
Acoramidis	421	60 (14,2)	0,78 [0,55; 1,11]	0,72 [0,45; 1,15]	-0,04 [-0,10; 0,02]	0,1694
Placebo	211	39 (18,5)				
<p><i>a: RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i></p>						
ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die kardiovaskulär-bedingte Mortalität: Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod) – Sensitivitätsanalyse Hypothetical Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	n (%)	Ereignis-rate ^a	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis) - Hypothetical Strategy						
Acoramidis	421	60 (14,2)	6,8	NB [NB; NB]	0,76 [0,51; 1,15]	0,1027
Placebo	211	40 (19,0)	9,3	NB [NB; NB]		
Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen <u>nicht</u> als Ereignis) – Hypothetical Strategy						
Acoramidis	421	60 (14,2)	6,8	NB [NB; NB]	0,79 [0,52; 1,19]	0,1358
Placebo	211	39 (18,5)	9,1	NB [NB; NB]		
<p><i>a: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko</i> <i>b: Die mediane Ereigniszeit wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzer berechnet</i> <i>c: Das HR wurde mittels Cox-Regressionsmodell berechnet, mit Behandlung und Baselinewert des 6-Minuten-Gehtest als Kovariablen und stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i> <i>d: Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i></p>						
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; NB: nicht berechenbar						

Als Sensitivitätsanalyse wurden Analysen mit der Hypothetical Strategy berechnet. Bei dieser Analyse wurde für Patienten, die Tafamidis als Hintergrundtherapie erhielten, Werte ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Tafamidis nicht in die Analyse mit einbezogen. Diese Analysen bestätigen, dass die Anwendung von Tafamidis das Ergebnis der primären Analyse nicht maßgeblich beeinflusst. Die Ergebnisse der Principal-Stratum-Analyse, bei der nur die Patienten, welche kein Tafamidis während der Studie einnahmen, betrachtet wurden sind hierzu ebenfalls konsistent.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung nur eine direkt vergleichende RCT (ATTRibute-CM) vorliegt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie ATTRibute-CM vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Gesamthospitalisierungen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Gesamthospitalisierung

Studie	Operationalisierung
ATTRibute-CM	<p><u>Definition</u></p> <p>Der Endpunkt der <i>Gesamthospitalisierungen</i> umfasste Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache und wurde in der Studie ATTRibute-CM im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der Endpunkt Gesamthospitalisierungen analog zu dem Endpunkt kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen ausgewertet und dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2).</p> <p><u>Datenanalyse</u></p> <p><i>Maßgebliche Analysen anhand der ITT-Population:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten • Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten <p><i>Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population zu Nutzung von Tafamidis in der Hintergrundtherapie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypothetical Strategy: Werte ab dem Zeitpunkt, zu dem Patienten Tafamidis als Hintergrundtherapie initiierten, wurden nicht in die Analyse mit einbezogen.
ITT: Intention-to-Treat; mITT: modified Intention-to-Treat	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamthospitalisierungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ATTRibute-CM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ATTRibute-CM handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierungen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Maßgebliche Analyse für die Gesamthospitalisierungen

Insgesamt erfuhren in der Studie 212 (50,4%) Patienten im Acoramidis-Arm und 127 (60,2%) Patienten im Placebo-Arm mindestens eine Hospitalisierung jeglicher Ursache. Patienten, die das betreffende Ereignis nicht erreichten, wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem die Patienten nachweislich am Leben waren, zensiert.

Der Endpunkt Gesamthospitalisierungen wurde als Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Zusätzlich wird er als binäre Analyse nach 30 Monaten zur Betrachtung der langfristigen Wirkung dargestellt.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Gesamthospitalisierungen: Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten						
Acoramidis	421	208 (49,4)	0,84 [0,72; 0,97]	0,66 [0,47; 0,94]	-0,10 [-0,18; -0,02]	0,0190
Placebo	211	125 (59,2)				
<p><i>a: RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i></p>						
ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Gesamthospitalisierungen: Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	n (%)	Ereignis- rate ^a	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten						
Acoramidis	421	212 (50,4)	32,8	772 [659; NB]	0,83 [0,66; 1,03]	0,0486
Placebo	211	127 (60,2)	40,3	649 [546; 775]		
<p><i>a: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko</i></p> <p><i>b: Die mediane Ereigniszeit wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzer berechnet</i></p> <p><i>c: Das HR wurde mittels Cox-Regressionsmodell berechnet, mit Behandlung und Baselinewert des 6-Minuten-Gehtest als Kovariablen und stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i></p> <p><i>d: Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i></p>						
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; NB: nicht berechenbar						

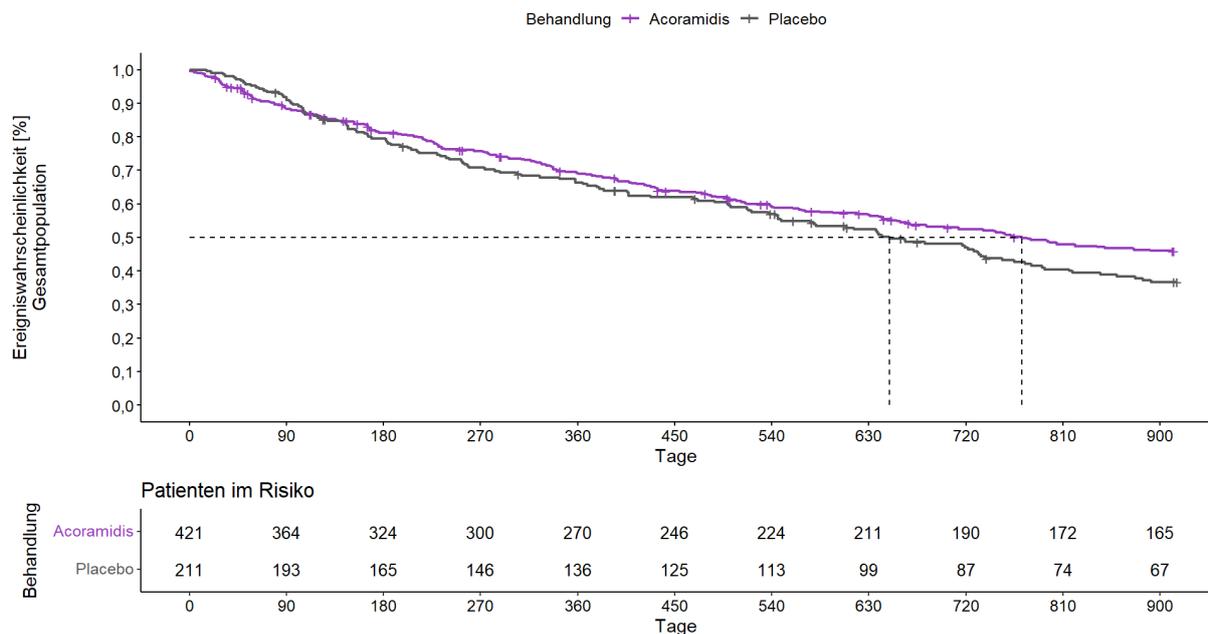


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten – ITT-Population

Für den Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten zeigt sich unter Behandlung mit Acoramidis eine Verringerung des Risikos, hospitalisiert zu werden, um 16% (RR [95%-KI]: 0,84 [0,72; 0,97], siehe Tabelle 4-34). **Das Ergebnis ist statistisch signifikant (p=0,0190) zum Vorteil für Acoramidis.**

Für die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten zeigt sich unter Behandlung mit Acoramidis eine Verringerung des Risikos, eine Hospitalisierung zu erfahren, um 17% (HR [95%-KI]: 0,83 [0,66; 1,03], siehe Tabelle 4-35). **Das Ergebnis ist statistisch signifikant (p=0,0486) zum Vorteil für Acoramidis.** Für Acoramidis ergibt sich eine mediane Ereigniszeit von 772 Tagen, für Placebo von 649 Tagen. Im Placebo-Arm trat die erste Hospitalisierung also im Median fast 4 Monate früher auf.

Die Ergebnisse für die mITT-Population bestätigen den Vorteil von Acoramidis, welcher in der ITT-Population beobachtet wurde, in diesem Endpunkt.

Sensitivitätsanalyse zur Anwendung von Tafamidis als Teil der Hintergrundtherapie

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Gesamthospitalisierungen: Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten – Sensitivitätsanalyse Hypothetical Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten - Hypothetical Strategy						
Acoramidis	421	196 (46,6)	0,86 [0,73; 1,00]	0,72 [0,52; 1,02]	-0,08 [-0,16; 0,00]	0,0623
Placebo	211	115 (54,5)				
<p><i>a: RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i></p>						
ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Gesamthospitalisierungen: Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache – Sensitivitätsanalyse Hypothetical Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	n (%)	Ereignis-rate ^a	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten - Hypothetical Strategy						
Acoramidis	421	98 (23,3)	13,5	NB [NB; NB]	0,59 [0,44; 0,80]	0,0003
Placebo	211	79 (37,4)	22,9	NB [884; NB]		
<p><i>a: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko</i></p> <p><i>b: Die mediane Ereigniszeit wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzer berechnet</i></p> <p><i>c: Das HR wurde mittels Cox-Regressionsmodell berechnet, mit Behandlung und Baselinewert des 6-Minuten-Gehtest als Kovariablen und stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i></p>						

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	n (%)	Ereignis-rate ^a	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
<i>d: Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i>						
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; NB: nicht berechenbar						

Als Sensitivitätsanalyse wurden Analysen mit der Hypothetical Strategy berechnet. Bei dieser Analyse wurde für Patienten, die Tafamidis als Hintergrundtherapie erhielten, Werte ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Tafamidis nicht in die Analyse mit einbezogen. Diese Analysen bestätigen, dass die Anwendung von Tafamidis das Ergebnis der primären Analyse nicht maßgeblich beeinflusst. Die Ergebnisse der Principal-Stratum-Analyse, bei der nur die Patienten, welche kein Tafamidis während der Studie einnahmen, betrachtet wurden sind hierzu ebenfalls konsistent.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung nur eine direkt vergleichende RCT (ATTRibute-CM) vorliegt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie ATTRibute-CM vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.2 Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung von kardiovaskulär-bedingter Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
ATTRibute-CM	<u>Definition</u> Der Endpunkt <i>kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen</i> war im Studienprotokoll der Studie ATTRibute-CM als Wirksamkeitsendpunkt prädefiniert, und umfasste sowohl kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen als auch Events of Clinical Interest (EOCI). Eine kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung war definiert als eine nicht-elektive

Aufnahme in ein Krankenhaus aufgrund von kardiovaskulärer Morbidität, die zu einem Aufenthalt von ≥ 24 Stunden führte. Die kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung umfasst Hospitalisierungsereignisse, die über die Endpunkte „Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung“, „Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung“ und „Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung“ erfasst wurden, sowie außerdem dringende Hospitalisierungen aufgrund anderer kardiovaskulärer Ursachen, wie z. B. Brustschmerzen, Herzrhythmusstörungen oder Lungenembolien. Die Gründe wurden hier den Kategorien koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Aortenaneurysma, Herzklappenerkrankung, Herzrhythmusstörungen, Herztransplantation, Implantation eines Herzkatheterunterstützungssystems, Perikardiozentese, Arterien-Bypass, Venenthrombose oder Lungenembolie oder Andere zugeordnet. Ein EOCI wurde definiert als ein ungeplanter medizinischer Besuch von < 24 Stunden aufgrund einer Herzinsuffizienz. Diagnose und Intervention mussten bei einem EOCI-Besuch darlegen, dass der Zweck des Besuchs eine intravenöse Diuretikatherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz oder einer Primärdiagnose von Herzinsuffizienz diene und das Ereignis nicht die Kriterien für eine kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung erfüllte.

Datenanalyse

Maßgebliche Analysen anhand der ITT-Population:

- Anteil der Patienten mit mindestens einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten
- Zeit von Randomisierung bis zur ersten kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten
- Jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen
- *Sensitivitätsanalyse:* Anteil der Patienten mit mindestens einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten (inklusive EOCI)
- *Sensitivitätsanalyse:* Zeit von Randomisierung bis zur ersten kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten (inklusive EOCI)
- *Sensitivitätsanalyse:* Jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen (inklusive EOCI)

Zusätzliche Analyse zu Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz:

- Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Monaten
- Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Monaten

Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population zu Nutzung von Tafamidis in der Hintergrundtherapie:

- Hypothetical Strategy: Werte ab dem Zeitpunkt, zu dem Patienten Tafamidis als Hintergrundtherapie initiierten, wurden nicht in die Analyse mit einbezogen.

EOCI: Events of Clinical Interest; ITT: Intention-to-Treat; mITT: modified Intention-to-Treat

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ATTRibute-CM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ATTRibute-CM handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Maßgebliche Analyse für die kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen

Insgesamt erfuhren in der Studie 105 (24,9%) Patienten im Acoramidis-Arm und 83 (39,3%) Patienten im Placebo-Arm mindestens eine Hospitalisierung kardiovaskulärer Ursache. Für die Ereigniszeitanalyse wurden Patienten, die das betreffende Ereignis nicht erreichten, zum letzten Zeitpunkt, an welchem die Patienten nachweislich am Leben waren, zensiert.

Der Endpunkt kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen wurde als Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Zusätzlich wird er als binäre Analyse nach 30 Monaten zur Betrachtung der langfristigen Wirkung dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wurde eine Analyse, bei der auch Events of Clinical Interest (EOCI) zu den kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen gezählt wurden, durchgeführt.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen: Anteil der Patienten mit mindestens einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit mindestens einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten						
Acoramidis	421	105 (24,9)	0,64 [0,51; 0,80]	0,50 [0,35; 0,72]	-0,14 [-0,22; -0,07]	0,0002
Placebo	211	83 (39,3)				
Sensitivitätsanalyse inklusive EOCI						
Anteil der Patienten mit mindestens einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten (inklusive EOCI)						
Acoramidis	421	113 (26,8)	0,63 [0,51; 0,79]	0,48 [0,34; 0,69]	-0,16 [-0,24; -0,08]	0,0001
Placebo	211	90 (42,6)				
<p><i>a: RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i></p>						
ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-41 Ergebnisse für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen: Zeit von Randomisierung bis zur ersten kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRIBUTE-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	n (%)	Ereignisrate ^a	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
Zeit von Randomisierung bis zur ersten kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten						
Acoramidis	421	105 (24,9)	13,7	NB [NB; NB]	0,61 [0,45; 0,82]	0,0005
Placebo	211	83 (39,3)	22,3	NB [NB; NB]		
Sensitivitätsanalyse inklusive EOCI						
Zeit von Randomisierung bis zur ersten kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten (inklusive EOCI)						
Acoramidis	421	113 (26,8)	14,9	NB [NB; NB]	0,61 [0,46; 0,81]	0,0002
Placebo	211	90 (42,6)	24,7	NB [876; NB]		
<p><i>a: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko</i> <i>b: Die mediane Ereigniszeit wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzer berechnet</i> <i>c: Das HR wurde mittels Cox-Regressionsmodell berechnet, mit Behandlung und Baselinewert des 6-Minuten-Gehtest als Kovariablen und stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i> <i>d: Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i></p>						
<p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; NB: nicht berechenbar</p>						

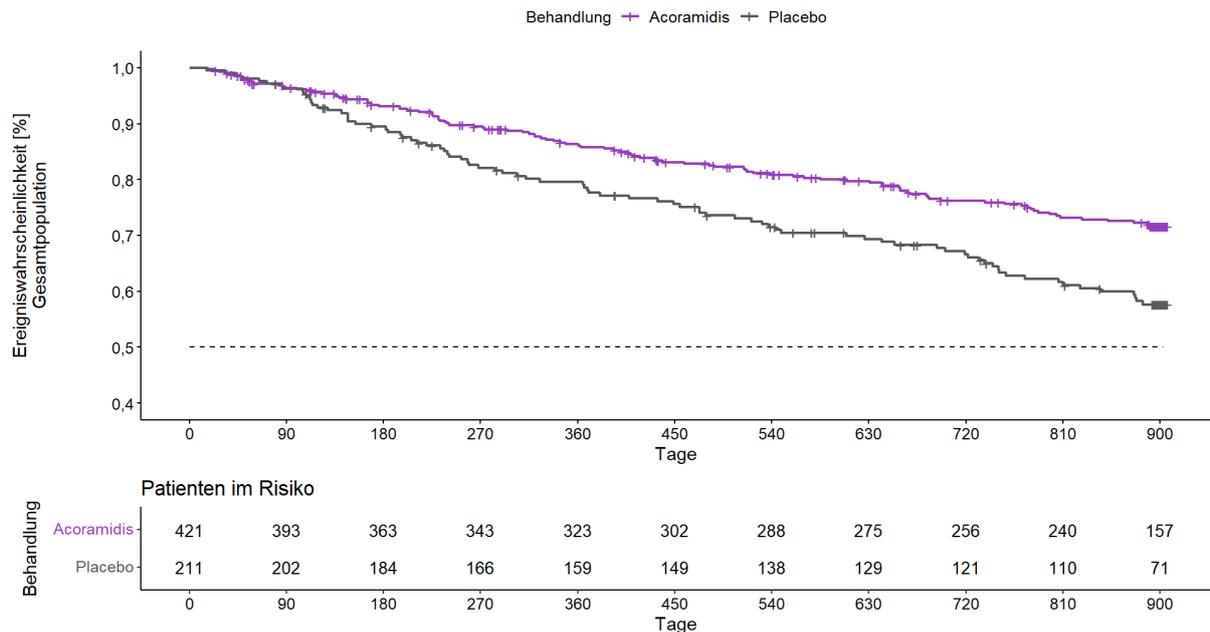


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung kardiovaskulärer Ursache innerhalb von 30 Monaten – ITT-Population

Tabelle 4-42 Ergebnisse für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen: Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 30 Monaten – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRIBUTE-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	Mittlere Rate [95%-KI]	Rate Ratio ^a [95%-KI] p-Wert	p-Wert
Jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 30 Monaten				
Acoramidis	421	0,20 [0,16; 0,24]	0,49 [0,35; 0,68]	< 0,0001
Placebo	211	0,40 [0,31; 0,51]		
Sensitivitätsanalyse inklusive EOCI				
Jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 30 Monaten (inklusive EOCI)				
Acoramidis	421	0,23 [0,19; 0,28]	0,51 [0,37; 0,70]	< 0,0001
Placebo	211	0,45 [0,35; 0,57]		

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	Mittlere Rate [95%-KI]	Rate Ratio ^a [95%-KI] p-Wert	p-Wert
<i>a: Rate Ratios wurden mit einem Generalisierten Linearen Regressionsmodell mit Negativ-Binomial-Verteilung berechnet. Das Regressionsmodell enthielt Behandlung die Stratifikationsfaktoren zur Randomisierung als Kovariablen, sowie einen Offsetparameter für die Studiendauer.</i>				
<i>ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; RR: Rate Ratio</i>				

Für den Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung kardiovaskulärer Ursache innerhalb von 30 Monaten zeigt sich eine Verringerung des Risikos, unter Behandlung mit Acoramidis hospitalisiert zu werden, um 36% (RR [95%-KI]: 0,64 [0,51; 0,80], siehe Tabelle 4-40). **Das Ergebnis ist statistisch signifikant (p=0,0002) zum Vorteil für Acoramidis.** Auch die Sensitivitätsanalyse, bei der EOCI ebenfalls mit einbezogen werden, bestätigt den Vorteil für Acoramidis.

Für die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung kardiovaskulärer Ursache innerhalb von 30 Monaten zeigt sich unter Behandlung mit Acoramidis eine Verringerung des Risikos eine Hospitalisierung zu erfahren, um 39% (HR [95%-KI]: 0,61 [0,45; 0,82]), siehe Tabelle 4-41). **Das Ergebnis ist statistisch signifikant (p=0,0005) zum Vorteil für Acoramidis.** In keinem der beiden Studienarme wurde die mediane Ereigniszeit erreicht. Auch die Sensitivitätsanalyse, bei der EOCI ebenfalls mit einbezogen werden, bestätigt den Vorteil für Acoramidis.

Auch die Analyse der jährlichen Raten der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen bestätigt diesen Vorteil der Behandlung mit Acoramidis. Durch die Behandlung mit Acoramidis wird die jährliche Hospitalisierungsrate um 51% reduziert (Rate Ratio [95%-KI]: 0,49 [0,35; 0,68]; p<0,0001), siehe Tabelle 4-42. Es kann also durch eine Therapie mit Acoramidis über die Hälfte der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen vermieden werden.

Die Ergebnisse für die mITT-Population bestätigen den Vorteil von Acoramidis, welcher in der ITT-Population beobachtet wurde.

Zusätzliche Analyse zu Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz:

Tabelle 4-43: Ergebnisse für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen: Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Monaten – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95 %-KI]	OR ^a [95 %-KI]	RD ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Monaten						
Acoramidis	421	68 (16,1)	0,57 [0,42; 0,77]	0,47 [0,32; 0,71]	-0,12 [-0,19; -0,05]	0,0003
Placebo	211	60 (28,4)				
<p><i>a: RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i></p>						
ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-44: Ergebnisse für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen: Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	n (%)	Ereignis-rate ^a	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Monaten (ohne EOCI)						
Acoramidis	421	70 (16,6)	8,5	NB [NB; NB]	0,54 [0,38; 0,77]	0,0003
Placebo	211	61 (28,9)	15,3	NB [NB; NB]		

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	n (%)	Ereignis-rate ^a	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
<p>a: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko b: Die mediane Ereigniszeit wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzer berechnet c: Das HR wurde mittels Cox-Regressionsmodell berechnet, mit Behandlung und Baselinewert des 6-Minute-Walking Test Kovariablen und stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. d: Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</p>						
<p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; NB: nicht berechenbar</p>						

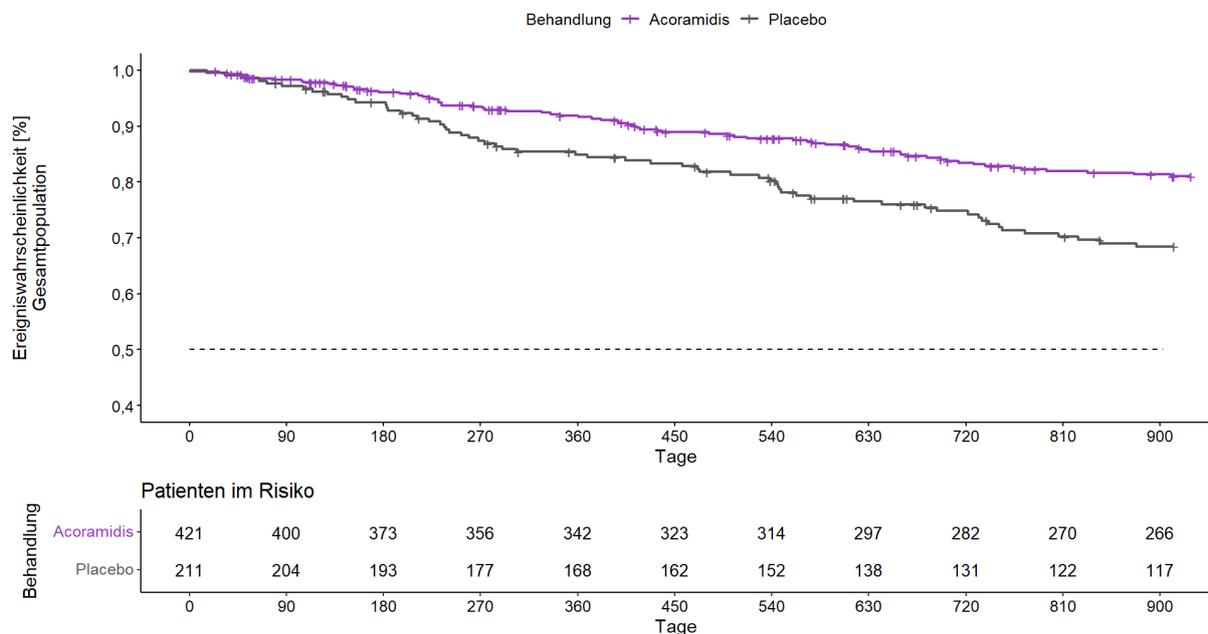


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Monaten – ITT-Population

Auch bei der Betrachtung der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, welche eine der möglichen kardiovaskulären Ursachen dar kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen darstellt, bestätigt sich dieser Vorteil für Acoramidis. Für den Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Monaten zeigt sich eine Verringerung des Risikos, unter Behandlung mit Acoramidis aufgrund von Herzinsuffizienz hospitalisiert zu werden, um 43% (RR [95%-KI]: 0,57 [0,42; 0,77], siehe Tabelle 4-43). **Das Ergebnis ist statistisch signifikant (p=0,0003) zum Vorteil für Acoramidis.**

Für die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Monaten zeigt sich unter Behandlung mit Acoramidis eine Verringerung des Risikos eine Hospitalisierung zu erfahren, um 46% (HR [95%-KI: 0,54 [0,38; 0,77]], siehe Tabelle 4-44). **Das Ergebnis ist statistisch signifikant (p=0,0003) zum Vorteil für Acoramidis.**

Sensitivitätsanalyse zur Anwendung von Tafamidis als Teil der Hintergrundtherapie

Tabelle 4-45: Ergebnisse für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen: Anteil der Patienten mit mindestens einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten – Sensitivitätsanalyse Hypothetical Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRIBUTE-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95 %-KI]	OR ^a [95 %-KI]	RD ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit mindestens einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten - Hypothetical Strategy						
Acoramidis	421	98 (23,3)	0,63 [0,49; 0,80]	0,50 [0,35; 0,72]	-0,14 [-0,22; -0,06]	0,0002
Placebo	211	79 (37,4)				
<p><i>a: RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i></p>						
ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-46: Ergebnisse für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen: Zeit von Randomisierung bis zur ersten kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung – Sensitivitätsanalyse Hypothetical Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	n (%)	Ereignis-rate ^a	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
Zeit von Randomisierung bis zur ersten kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten - Hypothetical Strategy						
Acoramidis	421	98 (23,3)	13,5	NB [NB; NB]	0,59 [0,44; 0,80]	0,0003
Placebo	211	79 (37,4)	22,9	NB [884; NB]		
<p><i>a: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko</i> <i>b: Die mediane Ereigniszeit wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzer berechnet</i> <i>c: Das HR wurde mittels Cox-Regressionsmodell berechnet, mit Behandlung und Baselinewert des 6-Minuten-Gehtest als Kovariablen und stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i> <i>d: Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i></p>						
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; NB: nicht berechenbar						

Tabelle 4-47 Ergebnisse für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen: Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 30 Monaten – Sensitivitätsanalyse Hypothetical Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	Mittlere Rate [95%-KI]	Rate Ratio ^a [95%-KI] p-Wert	p-Wert
Jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 30 Monaten – Hypothetical Strategy				
Acoramidis	421	0,19 [0,15; 0,23]	0,51 [0,36; 0,72]	<0,0001
Placebo	211	0,37 [0,28; 0,48]		
<p><i>a: Rate Ratios wurden mit einem Generalisierten Linearen Regressionsmodell mit Negativ-Binomial-Verteilung berechnet. Das Regressionsmodell enthielt Behandlung die Stratifikationsfaktoren zur Randomisierung als Kovariablen, sowie einen Offsetparameter für die Studiendauer.</i></p>				
ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; RR: Rate Ratio				

Als Sensitivitätsanalyse wurden Analysen mit der Hypothetical Strategy berechnet. Bei dieser Analyse wurde für Patienten, die Tafamidis als Hintergrundtherapie erhielten, Werte ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Tafamidis nicht in die Analyse mit einbezogen. Diese Analysen bestätigen, dass die Anwendung von Tafamidis das Ergebnis der primären Analyse nicht maßgeblich beeinflusst. Die Ergebnisse der Principal-Stratum-Analyse, bei der nur die Patienten, welche kein Tafamidis während der Studie einnahmen, betrachtet wurden sind hierzu ebenfalls konsistent.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung nur eine direkt vergleichende RCT (ATTRibute-CM) vorliegt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie ATTRibute-CM vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.3 Zusätzliche Analyse: Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingter Hospitalisierungen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von hierarchischer Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingter Hospitalisierungen

Studie	Operationalisierung
ATTRibute-CM	<p><u>Definition</u></p> <p>Als zusätzliche Analyse wird die hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen dargestellt. Die hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen war im Studienprotokoll der Studie ATTRibute-CM ursprünglich als primärer Endpunkt definiert.</p> <p>Der primäre Endpunkt wurde mit dem Finkelstein-Schönfeld-Tests (F-S-Test) analysiert, einem etablierten nichtparametrischen Test, der zur Bewertung eines Behandlungseffekts für einen Endpunkt mit mehreren Komponenten verwendet wird [18] und bei dem jeder Teilnehmer mit jedem anderen Teilnehmer innerhalb jedes Stratums paarweise verglichen wird. Die Reihenfolge der einzelnen Komponenten im hierarchischen Endpunkt entspricht hierbei ihrer klinischen Auswirkung.</p> <p><u>Datenanalyse</u></p> <p><i>Maßgebliche Analysen anhand der ITT-Population:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingten

Studie	Operationalisierung
	Hospitalisierungen <i>Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population zu Nutzung von Tafamidis in der Hintergrundtherapie:</i> <ul style="list-style-type: none"> Hypothetical-Strategy: Werte ab dem Zeitpunkt, zu dem Patienten Tafamidis als Hintergrund-therapie initiierten, wurden nicht in die Analyse mit einbezogen.
CV: Kardiovaskulär-bedingt; ITT: Intention-to-Treat; mITT: modified Intention-to-Treat; F-S-Test: Finkelstein-Schönfeld-Tests	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ATTRibute-CM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ATTRibute-CM handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Maßgebliche Analyse für die Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N ^a	Gesamt-mortalität ^b	Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung ^c	N ^d Gleich-stand	Win Ratio ^e [95%-KI]	Finkelstein-Schoenfeld p-Wert ^f
Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen						
Acoramidis	10160	4623	5537	12194	1,46 [1,07; 1,99]	0,0168
Placebo	6966	4018	2948			
<p>a: Gesamtzahl aller Siege im paarweisen-Vergleich pro Behandlungsarm. b: Anzahl der paarweisen Siege zur Komponente Gesamtmortalität. c: Anzahl der paarweisen Siege zur Komponente kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen. d: Gesamtzahl der paarweisen Vergleiche ohne Gewinner. e: Die Berechnung des Win Ratio erfolgte anhand der Gesamtzahl aller paarweisen Siege. Die Berechnung des Konfidenzintervalls erfolgte durch Normalverteilungsapproximation. Ein Win Ratio größer eins stellt einen Vorteil für Acoramidis dar. f: Der p-Wert der Finkelstein-Schoenfeld-Statistik wurde mittels eines generalisierten Gehan-Wilcox Test berechnet. Ein signifikanter p-Wert zeigt einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen an.</p>						
ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall						

Die hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen wurde mit dem Finkelstein-Schönfeld-Test (F-S-Test) analysiert, einem etablierten nichtparametrischen Test, der zur Bewertung eines Behandlungseffekts für einen Endpunkt mit mehreren Komponenten verwendet wird und bei dem jeder Teilnehmer mit jedem anderen Teilnehmer innerhalb jedes Stratum paarweise verglichen wird. Die Reihenfolge der einzelnen Komponenten im hierarchischen Endpunkt entspricht hierbei ihrer klinischen Auswirkung. Es zeigt sich für diesen Test ein Win Ratio von 1,46 (95%-KI: [1,07; 1,99], Tabelle 4-50), wobei ein Win Ratio größer eins einen Vorteil für Acoramidis darstellt. **Die Analyse ist statistisch signifikant (p=0,0168) zum Vorteil von Acoramidis.**

Sensitivitätsanalyse zur Anwendung von Tafamidis als Teil der Hintergrundtherapie

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen – Sensitivitätsanalyse Hypothetical-Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N ^a	Gesamt-mortalität ^b	Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung ^c	N ^d Gleich-stand	Win Ratio ^e [95%-KI]	Finkelstein-Schoenfeld p-Wert ^f
Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen – Hypothetical Strategy						
Acoramidis	9564	3251	6313	13028	1,42 [1,04; 1,95]	0,0283
Placebo	6728	3481	3247			
<p>a: Gesamtzahl aller Siege im paarweisen-Vergleich pro Behandlungsarm. b: Anzahl der paarweisen-Siege zur Komponente Gesamtmortalität. c: Anzahl der paarweisen-Siege zur Komponente kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen. d: Gesamtzahl der paarweisen-Vergleiche ohne Gewinner. e: Die Berechnung des Win Ratio erfolgte anhand der Gesamtzahl aller paar-weisen Siege. Die Berechnung des Konfidenzintervalls erfolgte durch Normalverteilungsapproximation. Ein Win Ratio größer eins stellt einen Vorteil für Acoramidis dar. f: Der p-Wert Finkelstein-Schoenfeld Statistik wurde mittels eines generalisierten Gehan-Wilcox Test berechnet. Ein signifikanter p-Wert zeigt einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen an.</p>						
ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall						

Als Sensitivitätsanalyse wurden Analysen mit der Hypothetical-Strategy berechnet. Bei dieser Analyse wurde für Patienten, die Tafamidis als Hintergrundtherapie erhielten, Werte ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Tafamidis nicht in die Analyse mit einbezogen. Diese Analysen bestätigen, dass die Anwendung von Tafamidis das Ergebnis der primären Analyse nicht maßgeblich beeinflusst. Die Ergebnisse der Principal-Stratum-Analyse, bei der nur die Patienten, welche kein Tafamidis während der Studie einnahmen, betrachtet wurden sind hierzu ebenfalls konsistent.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung nur eine direkt vergleichende RCT (ATTRibute-CM) vorliegt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie ATTRibute-CM vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.4 6MWT – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung des 6MWT

Studie	Operationalisierung
ATTRibute-CM	<p><u>Definition</u></p> <p>Durch die die ATTR-CM resultiert eine erhebliche Einschränkung der körperlichen Funktion und Belastbarkeit der Patienten, welche starke Einschränkungen im Alltag mit sich bringt. Der <i>6-Minuten-Gehtest</i> (6-Minute Walk Test, 6MWT) stellt ein gut etabliertes Instrument zur Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit dar. Im Rahmen dieses Tests wird die Gehstrecke ermittelt, die ein Patient innerhalb von sechs Minuten zwischen zwei festgelegten Punkten auf ebenem Untergrund zurücklegen kann. Der 6MWT wurde in der Studie ATTRibute-CM auf der Grundlage der Richtlinien der American Thoracic Society durchgeführt [19].</p> <p>Für die kontinuierlichen Analysen mittels MMRM erfolgt die Imputation fehlender Werte nach dem im SAP präspezifizierten Jump-to-Reference (J2R)-Prinzip. Fehlende Werte basierend auf anderen Gründen als Therapieabbruch und Tod werden durch das MMRM-Modell berücksichtigt. Für fehlende Werte aufgrund von Todesfällen erfolgt die Imputation durch Stichprobenziehung (innerhalb des jeweiligen Behandlungsarms) aus den unteren 5% der beobachteten (nicht fehlenden) Werte bei einer bestimmten Visite. Fehlende Werte im Acoramidis-Arm für Visiten nach Therapieabbruch werden unter der „missing not at random“-Annahme unter Verwendung des J2R-Ansatzes imputiert. Als Sensitivitätsanalyse werden die kontinuierlichen Analysen zusätzlich mittels MMRM ohne zusätzliche Imputation durchgeführt.</p> <p><u>Datenanalyse</u></p> <p><i>Maßgebliche Analysen anhand der ITT-Population:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Belastbarkeit im 6MWT von Baseline bis zu Monat 30 <p><i>Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population zur Ersetzung fehlender Werte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Belastbarkeit im 6MWT von Baseline bis zu Monat 30 (MMRM ohne Imputation) <p><i>Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population zu Nutzung von Tafamidis in der Hintergrundtherapie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypothetical-Strategy: Werte ab dem Zeitpunkt, zu dem Patienten Tafamidis als Hintergrundtherapie initiierten, wurden nicht in die Analyse mit einbezogen. <p><i>Ergebnisse zu Monat 12 sind im Anhang 4-G dargestellt.</i></p>
<p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest (6-Minute-Walking Test); ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; ITT: Intention-to-Treat; J2R: Jump-to-Reference; mITT: modified Intention-to-Treat, SAP: Statistical Analyses Plan</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 6MWT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ATTRibute-CM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ATTRibute-CM handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 6MWT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Patienten mit vorliegenden Daten für den Endpunkt 6MWT – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRibute-CM)

Zeitpunkt	Acoramidis Patienten mit Erhebung n (% ^a)	Placebo Patienten mit Erhebung n (% ^a)	Acoramidis Patienten mit Erhebung n (% ^b)	Placebo Patienten mit Erhebung n (% ^b)
Baseline	419 (99,5)	211 (100)	419/421 (99,5)	211/211 (100)
Monat 6	342 (81,2)	171 (81)	342/412 (83,0)	171/207 (82,6)
Monat 9	315 (74,8)	164 (77,7)	315/404 (78,0)	164/205 (80,0)
Monat 12	331 (78,6)	167 (79,1)	331/396 (83,6)	167/195 (85,6)
Monat 18	291 (69,1)	155 (73,5)	291/376 (77,4)	155/190 (81,6)
Monat 24	290 (68,9)	137 (64,9)	290/353 (82,2)	137/174 (78,7)

Zeitpunkt	Acoramidis Patienten mit Erhebung n (%^a)	Placebo Patienten mit Erhebung n (%^a)	Acoramidis Patienten mit Erhebung n (%^b)	Placebo Patienten mit Erhebung n (%^b)
Monat 30	274 (65,1)	124 (58,8)	274/324 (84,6)	124/154 (80,5)
a: Anteil der Patienten mit Erhebung zu einem bestimmten Analysezeitpunkt bezogen auf die insgesamt in den entsprechenden Studienarm randomisierten Patienten.				
b: Anteil der Patienten mit Erhebung zu einem bestimmten Analysezeitpunkt bezogen auf die zu dem Zeitpunkt in der Studie verbliebenen Patienten.				

Tabelle 4-55: Anzahl Patienten mit mittels J2R imputierten Werten für die Hauptanalyse des 6MWT – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRIBUTE-CM)

Zeitpunkt	Acoramidis Patienten imputierten Werten (%^a)	Placebo Patienten imputierten Werten (%^a)
Monat 6	23 (5,8)	11 (5,7)
Monat 9	44 (11,1)	20 (10,3)
Monat 12	51 (12,9)	26 (13,4)
Monat 18	84 (21,2)	39 (20,1)
Monat 24	113 (28,5)	61 (31,4)
Monat 30	123 (31,1)	70 (36,1)
a: Anteil der Patienten mit Imputierten Werten zu einem bestimmten Analysezeitpunkt bezogen auf die insgesamt in den entsprechenden Studienarm randomisierten Patienten.		

Tabelle 4-56: Beobachtungsdauer für den Endpunkt 6MWT – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRIBUTE-CM)

Zeitpunkt	Acoramidis Beobachtungsdauer^a (Tage)	Placebo Beobachtungsdauer^a (Tage)
MW (SD)	751 (253)	750 (234)
Median (Min-Max)	898 (32-925)	897 (95-946)
a: Patienten mit mindestens einem Post-Baseline-Wert MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)		

In Tabelle 4-54 sind jeweils pro Studienarm der Anteil der Patienten mit vorhandenen Werten, in Tabelle 4-55 Anteil der Patienten mit für die MMRM-Analyse mittels J2R ersetzten Werten und in Tabelle 4-56 die Beobachtungsdauer aufgeführt. Alle Werte unterschieden sich nur unwesentlich zwischen den Studienarmen.

Maßgebliche Analyse für den 6MWT

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den 6MWT: Veränderung der Belastbarkeit im 6MWT von Baseline zu Monat 30 – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	Ausgangswert Mean (SD)	n (%)	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Veränderung der Belastbarkeit im 6MWT von Baseline bis zu Monat 30 - MMRM mit J2R Imputation						
Acoramidis	419	361,21 (103,7)	396 (0,9)	-71,26 [-84,02; -58,51]	40,81 [22,55; 59,07]	<0,0001
Placebo	211	348,37 (93,6)	194 (0,9)	-112,07 [-128,63; -95,51]	Hedges' g: 0,33 [0,16; 0,50]	
<p><i>a: Die Berechnung basiert auf einem MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix, welches als feste Effekte die Stratifizierungsfaktoren zu Baseline, Behandlung, Visite und die Interaktion Visite*Behandlung beinhaltet, sowie als Kovariate den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunktes. Fehlende Werte wurden mittels Jump-to-Reference-Imputation ersetzt.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde anhand des Kontrastes der Behandlungsunterschiede ermittelt.</i></p>						
<p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest (6-Minute-Walking Test); ITT: Intention-to-Treat; J2R: Jump-to-Reference; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der Analyse; LS: Least-Squares; SE: Standardfehler</p>						

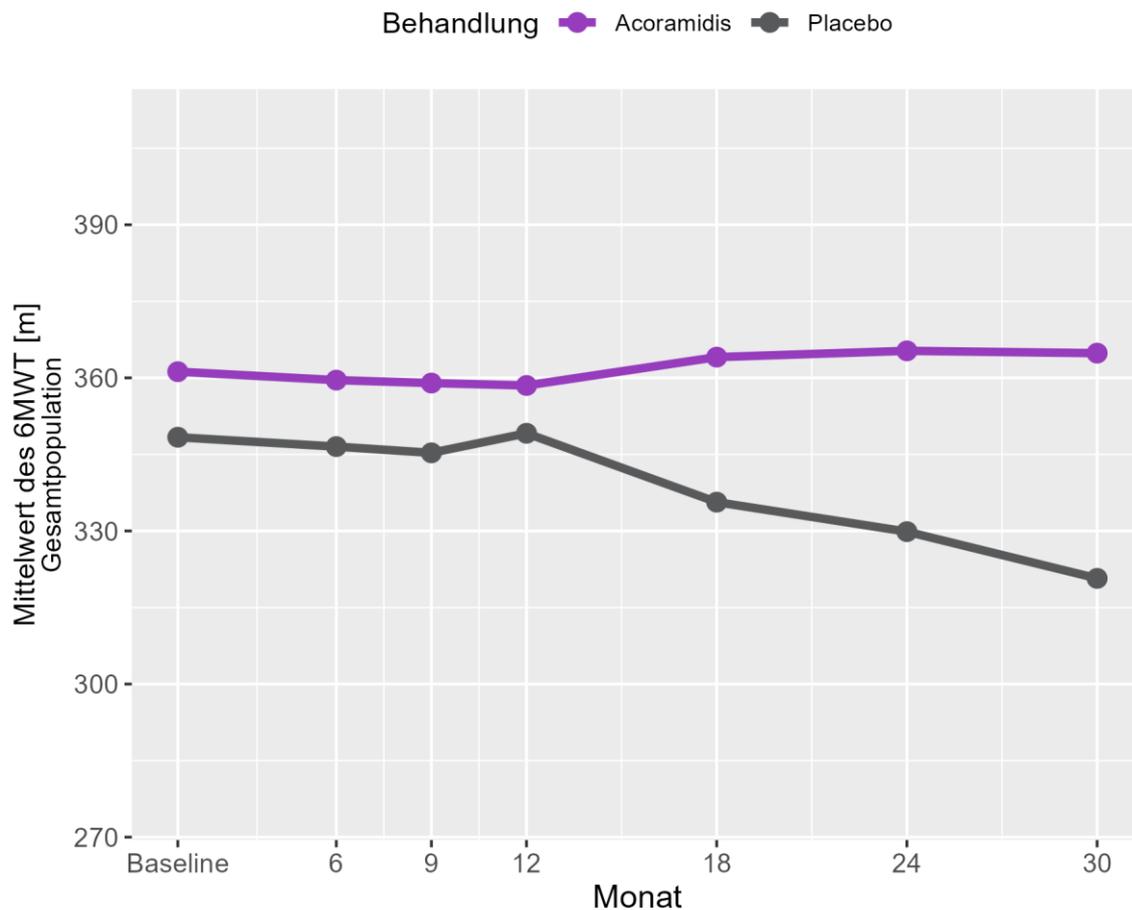


Abbildung 4-10: Graphische Darstellung für die Veränderung der Belastbarkeit im 6MWT (Mittelwert der Messwerte in Meter) von Baseline zu Monat 30 – ITT-Population

Die Auswertung für die Veränderung des 6MWT von Baseline zu Monat 30 ergibt im MMRM mittels J2R-Imputation einen statistisch signifikanten ($p < 0,0001$) Vorteil für Acoramidis (Tabelle 4-57). Für die Placebo-Gruppe ist eine deutliche Abnahme der durchschnittlichen erreichten Gehstrecken im 6MWT im Studienverlauf zu beobachten (Abbildung 4-10). Im Acoramidis-Arm bleibt diese Abnahme der Belastbarkeit aus, die durchschnittlich erreichte Gehstrecke der Patienten verbessert sich sogar leicht.

Die Ergebnisse für die mITT-Population bestätigen den Vorteil von Acoramidis, welcher in der ITT-Population beobachtet wurde, in diesem Endpunkt. Zudem sind in Anhang 4-G Ergebnisse nach 12 Monaten (Ende von Teil A der Studie) dargestellt.

Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population zur Ersetzung fehlender Werte

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den 6MWT: Veränderung der Belastbarkeit im 6MWT von Baseline zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse MMRM ohne Imputation – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	Ausgangswert Mean (SD)	n (%)	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Veränderung der Belastbarkeit im 6MWT von Baseline bis zu Monat 30 - Sensitivitätsanalyse						
Acoramidis	419	361,21 (103,7)	273 (69,47)	-40,51 [-52,14; -28,87]	33,18 [16,84; 49,52]	0,0001
Placebo	211	348,37 (93,6)	124 (63,59)	-73,68 [-88,94; -58,43]	Hedges'g: 0,35 [0,14; 0,56]	
<p><i>a: Die Berechnung basiert auf einem MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix, welches als feste Effekte die Stratifizierungsfaktoren zu Baseline, Behandlung, Visite und die Interaktion Visite*Behandlung beinhaltet, sowie als Kovariate den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunktes.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde anhand des Kontrastes der Behandlungsunterschiede ermittelt.</i></p>						
<p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test); ITT: Intention-to-Treat; J2R: Jump-to-Reference; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der Analyse; LS: Least-Squares; SE: Standardfehler</p>						

Die Sensitivitätsanalyse für die Veränderung des 6MWT von Baseline zu Monat 30 ergibt im MMRM ohne Imputation ebenfalls einen statistisch signifikanten ($p < 0,0001$) Vorteil für Acoramidis und bestätigen somit die Robustheit der Analysen und den beobachteten Vorteil für Acoramidis.

Sensitivitätsanalyse zur Anwendung von Tafamidis als Teil der Hintergrundtherapie

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Veränderung der Belastbarkeit im 6MWT von Baseline zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse Hypothetical-Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRIBUTE-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	Ausgangswert Mean (SD)	n (%)	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Veränderung der Belastbarkeit im 6MWT von Baseline bis zu Monat 30 - Hypothetical-Strategy - MMRM mit J2R Imputation						
Acoramidis	419	361,21 (103,7)	317 (75,7)	-63,16 [-76,68; -49,64]	37,25 [16,79; 57,71]	0,0004
Placebo	211	348,37 (93,6)	140 (66,4)	-100,41 [-118,89; -81,93]	Hedges' g: 0,32 [0,12; 0,53]	
<p><i>a: Die Berechnung basiert auf einem MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix, welches als feste Effekte die Stratifizierungsfaktoren zu Baseline, Behandlung, Visite und die Interaktion Visite*Behandlung beinhaltet, sowie als Kovariate den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunktes. Fehlende Werte wurden mittels Jump-to-Reference-Imputation ersetzt.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde anhand des Kontrastes der Behandlungsunterschiede ermittelt.</i></p>						
<p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test); ITT: Intention-to-Treat; J2R: Jump-to-Reference; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der Analyse; LS: Least-Squares; SE: Standardfehler</p>						

Als Sensitivitätsanalyse wurden Analysen mit der Hypothetical-Strategy berechnet. Bei dieser Analyse wurde für Patienten, die Tafamidis als Hintergrundtherapie erhielten, Werte ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Tafamidis nicht in die Analyse mit einbezogen. Diese Analysen bestätigen, dass die Anwendung von Tafamidis das Ergebnis der primären Analyse nicht maßgeblich beeinflusst. Die Ergebnisse der Principal-Stratum-Analyse, bei der nur die Patienten, welche kein Tafamidis während der Studie einnahmen, betrachtet wurden sind hierzu ebenfalls konsistent.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung nur eine direkt vergleichende RCT (ATTRibute-CM) vorliegt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie ATTRibute-CM vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.5 EQ-5D VAS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
ATTRibute-CM	<p><u>Definition</u></p> <p>Der <i>European Quality of Life 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen</i>(EQ-5D) ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands in fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstversorgungsfähigkeit, alltägliche Aktivitäten, Schmerz/körperliche Beschwerden sowie Ängste/Niedergeschlagenheit. Zusätzlich ermöglicht die EQ-5D VAS den Patienten, ihren Gesundheitsstatus insgesamt auf einer 100-Punkte-Skala selbst zu bewerten [22].</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Daten der EQ-5D-VAS dargestellt, da der EQ-5D-Index einen aggregierten Nutzwert darstellt, der von G-BA und IQWiG im Allgemeinen nicht zur Bewertung herangezogen wird. Zur Erhebung des Gesundheitszustandes mithilfe der EQ-5D VAS wurden die Patienten gebeten, ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 anzugeben, wobei 0 den schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand und 100 den besten denkbaren Gesundheitszustand darstellt. Die Patienten gaben ihren aktuellen, allgemeinen Gesundheitszustand an, indem sie an entsprechender Stelle auf der Skala ein Kreuz setzten. Bei der ATTR-CM handelt es sich um eine progressive Erkrankung, weshalb das Aufhalten oder Verlangsamens der Verschlechterung der Symptome und Lebensqualität bereits ein wichtiges Behandlungsziel darstellt.</p> <p>Als Relevanzschwelle wird im Dossier 15% der Skalenspannweite der VAS herangezogen, also eine Verbesserung oder Verschlechterung um 15 Punkte von Baseline [23]. Hierbei zeigen weniger Ereignisse im Interventionsarm (RR unter 1) für den Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung einen Vorteil für die Intervention an, für den Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung ist es umgekehrt.</p> <p>Für die kontinuierlichen Analysen mittels MMRM erfolgt die Imputation fehlender Werte nach dem im SAP präspezifizierten Jump-to-Reference (J2R)-Prinzip. Fehlende Werte basierend auf anderen Gründen als Therapieabbruch und Tod werden durch das MMRM-Modell berücksichtigt. Für fehlende Werte aufgrund von Todesfällen erfolgt die Imputation durch Stichprobenziehung (innerhalb des jeweiligen Behandlungsarms) aus den unteren 5% der beobachteten (nicht fehlenden) Werte bei einer bestimmten Visite. Fehlende Werte im Acoramidis-Arm für Visiten nach Therapieabbruch werden unter der „missing not at random“-Annahme unter Verwendung des J2R-Ansatzes imputiert. Als Sensitivitätsanalyse werden die kontinuierlichen Analysen zusätzlich mittels MMRM ohne zusätzliche Imputation durchgeführt</p> <p>Für die binäre Auswertung werden fehlende Werte zum Analysezeitpunkt mittels der J2R-Methode ersetzt und für die ersetzten Werte jeweils geprüft, ob die Responseschwelle überschritten wird. Als Sensitivitätsanalyse wird als alternativer konservativer Ansatz eine Non-Responder-Imputation durchgeführt, bei der bei fehlenden Werten zum Analysezeitpunkt davon ausgegangen wird, dass die Responseschwelle nicht überschritten wird.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Datenanalyse</u></p> <p><i>Maßgebliche Analysen anhand der ITT-Population:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 • Veränderung in der EQ-5D VAS von Baseline bis zu Monat 30 <p><i>Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population zur Ersetzung fehlender Werte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 (Non-Responder Imputation) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 (Non-Responder Imputation) • Veränderung in der EQ-5D VAS von Baseline bis zu Monat 30 (MMRM ohne Imputation) <p><i>Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population zu Nutzung von Tafamidis in der Hintergrundtherapie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypothetical-Strategy: Werte ab dem Zeitpunkt, zu dem Patienten Tafamidis als Hintergrundtherapie initiierten, wurden nicht in die Analyse mit einbezogen. <p><i>Ergebnisse zu Monat 12 sind im Anhang 4-G dargestellt.</i></p>
<p>EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; ITT: Intention-to-Treat; J2R: Jump-to-Reference; mITT: modified Intention-to-Treat; VAS: Visuelle Analogskala; RR: Risk Ratio</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ATTRibute-CM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ATTRibute-CM handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-62: Rücklaufquoten für den Endpunkt EQ-5D VAS – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRibute-CM)

Zeitpunkt	Acoramidis Patienten mit Erhebung n (%^a)	Placebo Patienten mit Erhebung n (%^a)	Acoramidis Patienten mit Erhebung n (%^b)	Placebo Patienten mit Erhebung n (%^b)
Baseline	417 (99,0)	211 (100)	417/421 (99)	211/211 (100)
Monat 6	400 (95,0)	202 (95,7)	400/412 (97,1)	202/207 (97,6)
Monat 9	360 (85,5)	185 (87,7)	360/404 (89,1)	185/205 (90,2)
Monat 12	357 (84,8)	177 (83,9)	357/396 (90,2)	177/195 (90,8)
Monat 18	334 (79,3)	171 (81,0)	334/376 (88,8)	171/190 (90)
Monat 24	312 (74,1)	149 (70,6)	312/353 (88,4)	149/174 (85,6)
Monat 30	294 (69,8)	139 (65,9)	294/324 (90,7)	139/154 (90,3)
<p>a: Anteil der Patienten mit Erhebung zu einem bestimmten Analysezeitpunkt bezogen auf die insgesamt in den entsprechenden Studienarm randomisierten Patienten.</p> <p>b: Anteil der Patienten mit Erhebung zu einem bestimmten Analysezeitpunkt bezogen auf die zu dem Zeitpunkt in der Studie verbliebenen Patienten.</p>				

Tabelle 4-63: Anzahl Patienten mit mittels J2R imputierten Werten für die Hauptanalyse des EQ-5D VAS – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRibute-CM)

Zeitpunkt	Acoramidis Patienten imputierten Werten (%^a)	Placebo Patienten imputierten Werten (%^a)
Monat 6	11 (2,7)	5 (2,4)
Monat 9	40 (9,7)	19 (9,1)
Monat 12	51 (12,3)	26 (12,4)
Monat 18	82 (19,8)	36 (17,2)
Monat 24	106 (25,6)	59 (28,2)
Monat 30	123 (29,7)	70 (33,5)

a: Anteil der Patienten mit Imputierten Werten zu einen bestimmten Analysezeitpunkt bezogen auf die insgesamt in den entsprechenden Studienarm randomisierten Patienten.

Tabelle 4-64: Beobachtungsdauer für den Endpunkt EQ-5D VAS – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRibute-CM)

Zeitpunkt	Acoramidis Beobachtungsdauer^a (Tage)	Placebo Beobachtungsdauer^a (Tage)
MW (SD)	751 (264)	750 (249)
Median (Min-Max)	898 (32-938)	897 (78-946)

a: Patienten mit mindestens einem Post-Baseline-Wert
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

In Tabelle 4-62 sind jeweils pro Studienarm der Anteil der Patienten mit vorhandenen Werten, in Tabelle 4-63 Anteil der Patienten mit für die MMRM-Analyse mittels J2R ersetzten Werten und in Tabelle 4-64 die Beobachtungsdauer aufgeführt. Alle Werte unterschieden sich nur unwesentlich zwischen den Studienarmen.

Maßgebliche Analyse für den EQ-5D

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den EQ-5D: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung der EQ-5D VAS von Baseline zu Monat 30 – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRIBUTE-CM, ITT-POPULATION, 30 MONATE			ACORAMIDIS VS. PLACEBO			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	163 (38,7)	0,77 [0,64; 0,93]	0,62 [0,44; 0,88]	-0,11 [-0,20; -0,03]	0,0062
Placebo	211	105 (49,8)				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	41 (9,7)	1,32 [0,74; 2,37]	1,36 [0,72; 2,56]	0,02 [-0,02; 0,07]	0,3451
Placebo	211	16 (7,6)				
<p><i>a: RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert korrespondiert zum RR und wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Fehlende Werte wurden mit einer Jump-to-Reference Imputation imputiert.</i></p>						
<p>EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz</p>						

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den EQ-5D: Veränderung in der EQ-5D VAS von Baseline bis zu Monat 30 – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRIBUTE-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	Ausgangswert Mean (SD)	n (%)	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Veränderung in der EQ-5D VAS von Baseline bis zu Monat 30 - MMRM mit J2R Imputation						
Acoramidis	417	72,45 (16,3)	414 (1,0)	-11,70 [-14,64; -8,76]	9,77 [5,81; 13,74]	<0,0001
Placebo	211	71,52 (17,0)	209 (1,0)	-21,47 [-25,14; -17,80]	Hedges' g: 0,35 [0,18; 0,52]	
<p><i>a: Die Berechnung basiert auf einem MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix, welches als feste Effekte die Stratifizierungsfaktoren zu Baseline, Behandlung, Visite und die Interaktion Visite*Behandlung beinhaltet, sowie als Kovariate den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunktes. Fehlende Werte wurden mittels Jump-to-Reference Imputation ersetzt.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde anhand des Kontrastes der Behandlungsunterschiede ermittelt.</i></p>						
<p>EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; ITT: Intention-to-Treat; J2R: Jump-to-Reference; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der Analyse; LS: Least-Squares; SE: Standardfehler</p>						

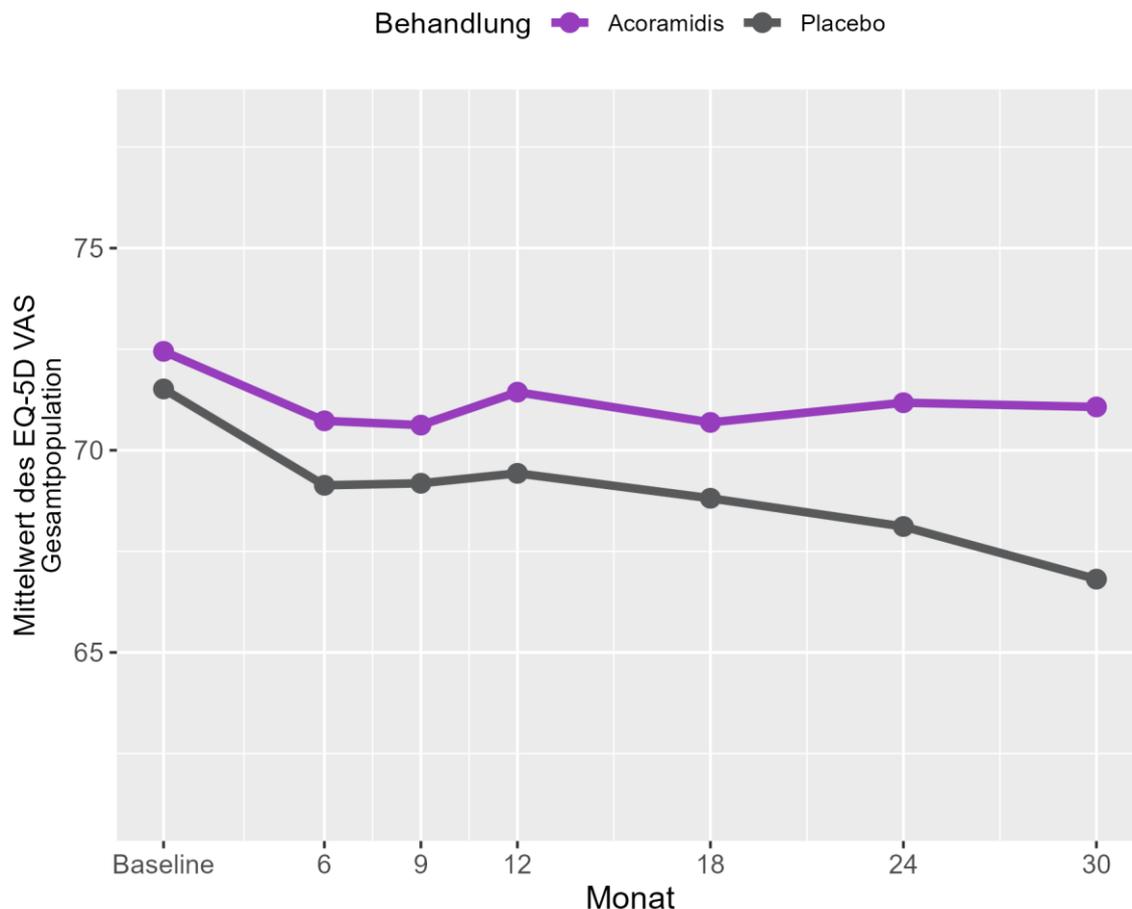


Abbildung 4-11: Graphische Darstellung für die Veränderung in der EQ-5D VAS (Mittelwert der Messwerte) von Baseline zu Monat 30 – ITT-Population

Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 zeigt unter Behandlung mit Acoramidis im Vergleich zu Placebo eine Verringerung des Risikos einer klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D VAS um 23% (RR [95%-KI]: 0,77 [0,64; 0,93], siehe Tabelle 4-65). **Das Ergebnis ist statistisch signifikant ($p=0,0062$) zum Vorteil für Acoramidis.** Für die Analyse des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 zeigt sich auch für diese Analyse ein numerischer Vorteil für Acoramidis (RR [95%-KI]: 1,32 [0,74; 2,37]; $p=0,3451$).

Auch die Analyse der Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline Monat 30 ergibt im MMRM mittels J2R-Imputation ein statistisch signifikanter ($p<0,0001$) Vorteil für Acoramidis (Tabelle 4-67). Für die Placebo-Gruppe ist eine deutliche Abnahme des durchschnittlichen EQ-5D VAS-Wertes im Studienverlauf zu beobachten, welche bei Behandlung mit Acoramidis nicht zu verzeichnen ist (Abbildung 4-11).

Die Ergebnisse für die mITT-Population bestätigen den Vorteil von Acoramidis, welcher in der ITT-Population beobachtet wurde, in diesem Endpunkt. Zudem sind in Anhang 4-G Ergebnisse nach 12 Monaten (Ende von Teil A der Studie) dargestellt.

Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population zur Ersetzung fehlender Werte

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den EQ-5D: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung der EQ-5D VAS von Baseline zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse Non-Responder-Imputation – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 – Non-Responder Imputation						
Acoramidis	421	63 (15,0)	0,73 [0,52; 1,04]	0,69 [0,45; 1,06]	-0,05 [-0,12; 0,01]	0,0837
Placebo	211	43 (20,4)				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 – Non-Responder Imputation						
Acoramidis	421	37 (8,8)	1,33 [0,74; 2,42]	1,36 [0,72; 2,58]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,3382
Placebo	211	14 (6,6)				
<p><i>a: RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Fehlende Werte wurden mit einer Non-Responder Imputation imputiert.</i></p>						
<p>EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall</p>						

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den EQ-5D: Veränderung in der EQ-5D VAS von Baseline bis zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse MMRM ohne Imputation – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	Ausgangswert Mean (SD)	n (%)	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Veränderung in der EQ-5D VAS von Baseline bis zu Monat 30 - Sensitivitätsanalyse						
Acoramidis	417	72,45 (16,3)	291 (71,32)	-4,19 [-6,76; -1,62]	5,21 [1,88; 8,54]	0,0022
Placebo	211	71,52 (17,0)	139 (67,48)	-9,40 [-12,64; -6,17]	Hedges'g: 0,24 [0,04; 0,45]	
<p><i>a: Die Berechnung basiert auf einem MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix, welches als feste Effekte die Stratifizierungsfaktoren zu Baseline, Behandlung, Visite und die Interaktion Visite*Behandlung beinhaltet, sowie als Kovariate den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunktes.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde anhand des Kontrastes der Behandlungsunterschiede ermittelt.</i></p>						
<p>EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; ITT: Intention-to-Treat; J2R: Jump-to-Reference; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der Analyse; LS: Least-Squares; SE: Standardfehler</p>						

Als Sensitivitätsanalyse wurden Analysen ohne Imputation durchgeführt. Diese zeigen ähnliche Ergebnisse wie die entsprechende maßgebliche Analyse und bestätigen somit die Robustheit der Analysen und den beobachteten Vorteil für Acoramidis.

Sensitivitätsanalyse zur Anwendung von Tafamidis als Teil der Hintergrundtherapie

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den EQ-5D: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung der EQ-5D VAS von Baseline zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse Hypothetical-Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRIBUTE-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%) m (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 - Hypothetical-Strategy						
Acoramidis	246	56 (22,8)	0,76 [0,52; 1,10]	0,69 [0,41; 1,15]	-0,08 [-0,18; 0,02]	0,1458
Placebo	104	32 (30,8)				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 - Hypothetical-Strategy						
Acoramidis	246	28 (11,4)	0,97 [0,51; 1,84]	0,96 [0,47; 1,98]	0,00 [-0,07; 0,07]	0,9198
Placebo	104	12 (11,5)				
<p><i>a: RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert korrespondiert zum RR und wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Fehlende Werte wurden mit einer Jump-to-Reference-Imputation imputiert.</i></p>						
<p>EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz</p>						

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den EQ-5D: Veränderung in der EQ-5D VAS von Baseline bis zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse Hypothetical-Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	Ausgangswert Mean (SD)	n (%)	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Veränderung in der EQ-5D VAS von Baseline bis zu Monat 30 - Hypothetical-Strategy - MMRM mit J2R Imputation						
Acoramidis	417	72,45 (16,3)	349 (83,7)	-11,70 [-14,76; -8,65]	8,17 [3,85; 12,49]	0,0002
Placebo	211	71,52 (17,0)	162 (76,8)	-19,87 [-23,84; -15,90]	Hedges' g: 0,30 [0,11; 0,49]	
<p><i>a: Die Berechnung basiert auf einem MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix, welches als feste Effekte die Stratifizierungsfaktoren zu Baseline, Behandlung, Visite und die Interaktion Visite*Behandlung beinhaltet, sowie als Kovariate den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunktes. Fehlende Werte wurden mittels Jump-to-Reference-Imputation ersetzt.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde anhand des Kontrastes der Behandlungsunterschiede ermittelt.</i></p>						
EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; ITT: Intention-to-Treat; J2R: Jump-to-Reference; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der Analyse; LS: Least-Squares; SE: Standardfehler						

Als Sensitivitätsanalyse wurden Analysen mit der Hypothetical-Strategy berechnet. Bei dieser Analyse wurde für Patienten, die Tafamidis als Hintergrundtherapie erhielten, Werte ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Tafamidis nicht in die Analyse mit einbezogen. Diese Analysen bestätigen, dass die Anwendung von Tafamidis das Ergebnis der primären Analyse nicht maßgeblich beeinflusst. Die Ergebnisse der Principal-Stratum-Analyse, bei der nur die Patienten, welche kein Tafamidis während der Studie einnahmen, betrachtet wurden sind hierzu ebenfalls konsistent.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung nur eine direkt vergleichende RCT (ATTRibute-CM) vorliegt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie ATTRibute-CM vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.6 Zusätzliche Analyse: TTR-Level – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Operationalisierung von TTR-Level

Studie	Operationalisierung
ATTRibute-CM	<p><u>Definition</u></p> <p>Das TTR-Level kann als Maß für die Krankheitsprogression angesehen werden, da es in direktem Zusammenhang mit dem Grad der Stabilisierung steht. Die ATTR-CM ist gekennzeichnet durch eine Verdickung der Herzwände aufgrund einer Infiltration des Herzens durch Amyloid-Fibrillen. Je höher die Konzentration des stabilisierten TTR-Tetramers, desto geringer ist der Anteil des Tetramers, das in Dimere und im nächsten Schritt in Monomere dissoziieren kann. Da die Umlagerung und die damit auftretende Fehlfaltung der Monomere zur Ausbildung der Amyloid-Fibrillen führt, kann durch Minimierung oder Unterbrechung des Prozesses die Entstehung von Amyloid-Fibrillen stark reduziert oder sogar ganz verhindert werden. Daraus resultiert eine deutliche Verlangsamung oder sogar ein Stopp der Krankheitsprogression. Daher ist das TTR-Level ein relevantes Maß für die Überprüfung des Behandlungserfolges.</p> <p>Das TTR-Level im Serum wurde während der Studie ATTRibute-CM mittels eines Bluttests gemessen und ist in dieser Nutzenbewertung als zusätzliche Analyse dargestellt. Ein Anstieg des TTR-Levels zeigt somit eine Verbesserung an.</p> <p>Für die kontinuierlichen Analysen mittels MMRM erfolgt die Imputation fehlender Werte nach dem im SAP präspezifizierten Jump-to-Reference (J2R)-Prinzip. Fehlende Werte basierend auf anderen Gründen als Therapieabbruch und Tod werden durch das MMRM-Modell berücksichtigt. Für fehlende Werte aufgrund von Todesfällen erfolgt die Imputation durch Stichprobenziehung (innerhalb des jeweiligen Behandlungsarms) aus den unteren 5% der beobachteten (nicht fehlenden) Werte bei einer bestimmten Visite. Fehlende Werte im Acoramidis-Arm für Visiten nach Therapieabbruch werden unter der „missing not at random“-Annahme unter Verwendung des J2R-Ansatzes imputiert.</p> <p><u>Datenanalyse</u></p> <p><i>Maßgebliche Analysen anhand der ITT-Population:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im TTR-Level von Baseline bis zu Monat 30 <p><i>Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population zu Nutzung von Tafamidis in der Hintergrundtherapie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypothetical-Strategy: Werte ab dem Zeitpunkt, zu dem Patienten Tafamidis als Hintergrundtherapie initiierten, wurden nicht in die Analyse mit einbezogen.
ITT: Intention-to-Treat; J2R: Jump-to-Reference; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed Model	

Studie	Operationalisierung
	for Repeated Measures; SAP: Statistical Analysis Plan; TTR: Transthyretin

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TTR-Level in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ATTRibute-CM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ATTRibute-CM handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt TTR-Level für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-73: Patienten mit vorliegenden Daten für den Endpunkt TTR-Level – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRIBUTE-CM)

Zeitpunkt	Acoramidis Patienten mit Erhebung n (%^a)	Placebo Patienten mit Erhebung n (%^a)	Acoramidis Patienten mit Erhebung n (%^b)	Placebo Patienten mit Erhebung n (%^b)
Baseline	418 (99,3)	208 (98,6)	418/421 (99,3)	208/211 (98,6)
Monat 3	359 (85,3)	186 (88,2)	359/419 (85,7)	186/210 (88,6)
Monat 6	335 (79,6)	174 (82,5)	335/412 (81,3)	174/207 (84,1)
Monat 9	330 (78,4)	170 (80,6)	330/404 (81,7)	170/205 (82,9)
Monat 12	339 (80,5)	175 (82,9)	339/396 (85,6)	175/195 (89,7)
Monat 18	310 (73,6)	166 (78,7)	310/376 (82,4)	166/190 (87,4)
Monat 24	304 (72,2)	146 (69,2)	304/353 (86,1)	146/174 (83,9)
Monat 30	289 (68,7)	139 (65,9)	289/324 (89,2)	139/154 (90,3)
a: Anteil der Patienten mit Erhebung zu einem bestimmten Analysezeitpunkt bezogen auf die insgesamt in den entsprechenden Studienarm randomisierten Patienten.				
b: Anteil der Patienten mit Erhebung zu einem bestimmten Analysezeitpunkt bezogen auf die zu dem Zeitpunkt in der Studie verbliebenen Patienten.				

Tabelle 4-74: Anzahl Patienten mit mittels J2R imputierten Werten für die Hauptanalyse des TTR-Levels – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRIBUTE-CM)

Zeitpunkt	Acoramidis Patienten imputierten Werten (%^a)	Placebo Patienten imputierten Werten (%^a)
Monat 6	32 (7,8)	8 (3,9)
Monat 9	41 (10,0)	18 (8,7)
Monat 12	53 (13,0)	23 (11,2)
Monat 18	86 (21,0)	36 (17,5)
Monat 24	106 (25,9)	56 (27,2)
Monat 30	121 (29,6)	67 (32,5)
a: Anteil der Patienten mit Imputierten Werten zu einem bestimmten Analysezeitpunkt bezogen auf die insgesamt in den entsprechenden Studienarm randomisierten Patienten.		

Tabelle 4-75: Beobachtungsdauer für den Endpunkt TTR-Level – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRIBUTE-CM)

Zeitpunkt	Acoramidis Beobachtungsdauer ^a (Tage)	Placebo Beobachtungsdauer ^a (Tage)
MW (SD)	749 (268)	748 (256)
Median (Min-Max)	898 (25-938)	897 (78-946)
a: Patienten mit mindestens einem Post-Baseline-Wert MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)		

In Tabelle 4-73 sind jeweils pro Studienarm der Anteil der Patienten mit vorhandenen Werten, in Tabelle 4-74 Anteil der Patienten mit für die MMRM-Analyse mittels J2R ersetzten Werten und in Tabelle 4-75 die Beobachtungsdauer aufgeführt. Alle Werte unterschieden sich nur unwesentlich zwischen den Studienarmen.

Maßgebliche Analyse für das TTR-Level

Tabelle 4-76: Ergebnisse für das TTR-Level: Veränderung des TTR-Levels von Baseline zu Monat 30 – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRIBUTE-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	Ausgangswert Mean (SD)	n (%)	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Veränderung des TTR-Levels von Baseline zu Monat 30 - MMRM mit J2R Imputation						
Acoramidis	418	23,16 (5,6)	409 (1,0)	5,24 [4,32; 6,16]	7,11 [5,85; 8,38]	<0,0001
Placebo	208	23,63 (6,1)	206 (1,0)	-1,87 [-3,03; -0,72]	Hedges' g: 0,80 [0,62; 0,98]	
<p>a: Die Berechnung basiert auf einem MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix, welches als feste Effekte die Stratifizierungsfaktoren zu Baseline, Behandlung, Visite und die Interaktion Visite*Behandlung beinhaltet, sowie als Kovariate den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunktes. Fehlende Werte wurden mittels Jump-to-Reference-Imputation ersetzt.</p> <p>b: Der p-Wert wurde anhand des Kontrastes der Behandlungsunterschiede ermittelt.</p>						
ITT: Intention-to-Treat; J2R: Jump-to-Reference; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der Analyse; LS: Least-Squares; TTR: Transthyretin; SE: Standardfehler						

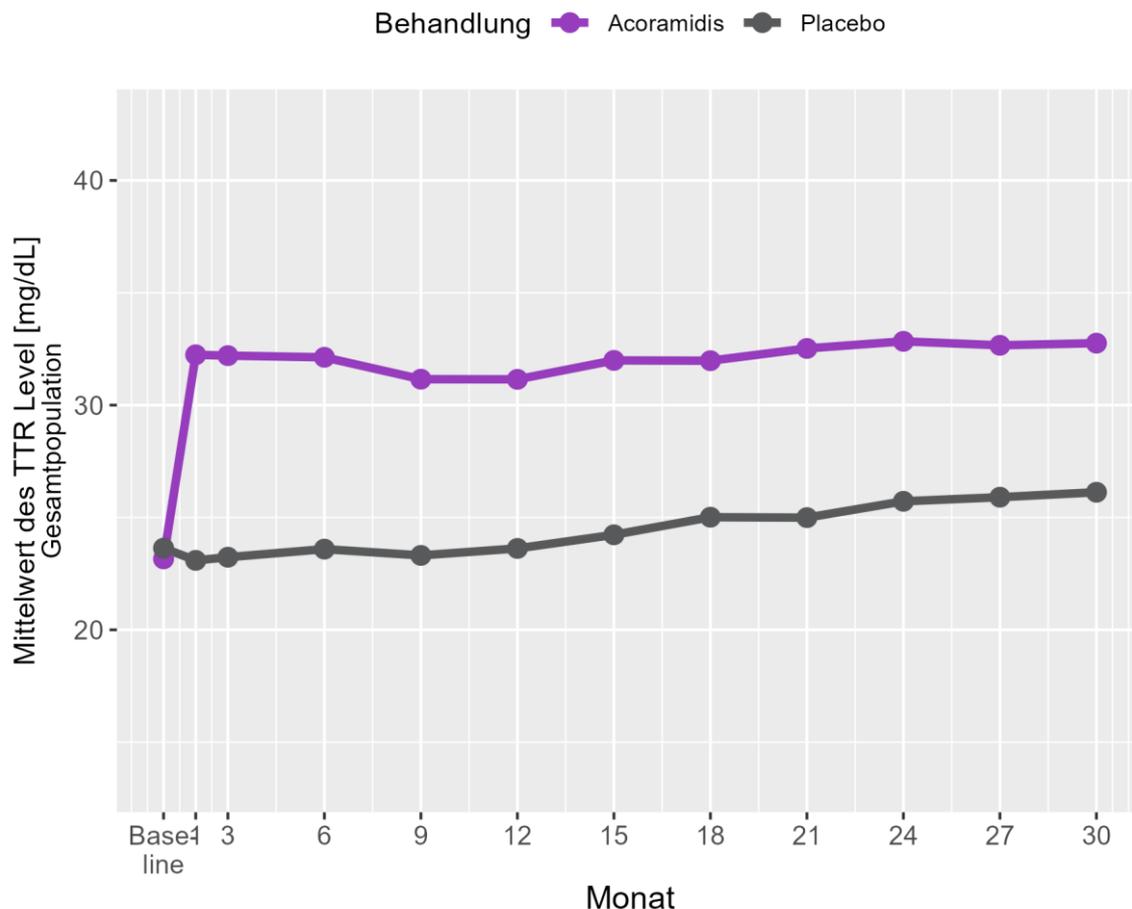


Abbildung 4-12: Graphische Darstellung für die Veränderung des TTR-Levels (Mittelwert der Messwerte in mg/dL) von Baseline zu Monat 30 – ITT-Population

Die Auswertung für die Veränderung des TTR-Levels von Baseline zu Monat 30 ergibt im MMRM mittels J2R-Imputation einen statistisch signifikanten Vorteil für Acoramidis ($p < 0,0001$, Tabelle 4-76). In der graphischen Darstellung ist erkennbar, dass das TTR-Level unter der Behandlung mit Acoramidis direkt zu Studienbeginn deutlich ansteigt und während des gesamten Studienverlaufs konstant bleibt.

Die Ergebnisse für die mITT-Population bestätigen den Vorteil von Acoramidis, welcher in der ITT-Population beobachtet wurde.

Sensitivitätsanalyse Analyse für das TTR-Level

Tabelle 4-77: Ergebnisse für das TTR-Level: Veränderung des TTR-Levels von Baseline zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse Hypothetical-Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRIBUTE-CM, ITT-POPULATION, 30 MONATE					ACORAMIDIS VS. PLACEBO	
Behandlung	N	Ausgangswert Mean (SD)	n (%)	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Veränderung des TTR-Levels von Baseline zu Monat 30 - Hypothetical-Strategy - MMRM mit J2R Imputation						
Acoramidis	418	23,16 (5,6)	241 (57,7)	7,72 [6,91; 8,52]	8,53 [7,44; 9,61]	< 0,0001
Placebo	208	23,63 (6,1)	104 (50,0)	-0,81 [-1,85; 0,23]	Hedges'g: 1,40 [1,15; 1,66]	
<p><i>a: Die Berechnung basiert auf einem MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix, welches als feste Effekte die Stratifizierungsfaktoren zu Baseline, Behandlung, Visite und die Interaktion Visite*Behandlung beinhaltet, sowie als Kovariate den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunktes. Fehlende Werte wurden mittels Jump-to-Reference-Imputation ersetzt.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde anhand des Kontrastes der Behandlungsunterschiede ermittelt.</i></p>						
<p>ITT: Intention-to-Treat; J2R: Jump-to-Reference; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der Analyse; LS: Least-Squares; TTR: Transthyretin; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>						

Als Sensitivitätsanalyse wurden Analysen mit der Hypothetical-Strategy berechnet. Bei dieser Analyse wurde für Patienten, die Tafamidis als Hintergrundtherapie erhielten, Werte ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Tafamidis nicht in die Analyse mit einbezogen. Diese Analysen bestätigen, dass die Anwendung von Tafamidis das Ergebnis der primären Analyse nicht maßgeblich beeinflusst. Die Ergebnisse der Principal-Stratum-Analyse, bei der nur die Patienten, welche kein Tafamidis während der Studie einnahmen, betrachtet wurden sind hierzu ebenfalls konsistent.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung nur eine direkt vergleichende RCT (ATTRibute-CM) vorliegt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie ATTRibute-CM vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.7 Zusätzliche Analyse: NT-proBNP-Level – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Operationalisierung von NT-proBNP-Level

Studie	Operationalisierung
ATTRibute-CM	<p><u>Definition</u></p> <p>Das N-terminale pro B-Typ natriuretische Peptid (NT-proBNP) ist ein wichtiger Biomarker, der bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhoben wird und bei der Herzinsuffizienz zur Verlaufskontrolle und Risikoabschätzung eingesetzt wird. Der NT-proBNP-Level ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhöht und korreliert mit den Stadien der NYHA-Klassifikation. Ein ansteigender NT-proBNP-Level geht oft mit einer Verschlechterung der Herzleistung und einer ungünstigen Prognose einher [28]. Nach einer eindeutigen Diagnose kann NT-proBNP in Kombination mit anderen Biomarkern zur Risikostratifizierung bei der Klassifizierung der ATTR-CM verwendet werden. Das <i>NT-proBNP-Level</i> wurde während der Studie ATTRibute-CM mittels eines Bluttests gemessen und ist in dieser Nutzenbewertung als zusätzliche Analyse dargestellt. Eine Verringerung des NT proBNP-Levels zeigt somit eine Verbesserung an.</p> <p>Für die kontinuierlichen Analysen mittels MMRM erfolgt die Imputation fehlender Werte nach dem im SAP präspezifizierten Jump-to-Reference-(J2R)-Prinzip. Fehlende Werte basierend auf anderen Gründen als Therapieabbruch und Tod werden durch das MMRM-Modell berücksichtigt. Für fehlende Werte aufgrund von Todesfällen erfolgt die Imputation durch Stichprobenziehung (innerhalb des jeweiligen Behandlungsarms) aus den unteren 5% der beobachteten (nicht fehlenden) Werte bei einer bestimmten Visite. Fehlende Werte im Acoramidis-Arm für Visiten nach Therapieabbruch werden unter der „missing not at random“-Annahme unter Verwendung des J2R-Ansatzes imputiert.</p> <p><u>Datenanalyse</u></p> <p><i>Maßgebliche Analysen anhand der ITT-Population:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im NT-proBNP von Baseline bis zu Monat 30 <p><i>Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population zu Nutzung von Tafamidis in der Hintergrundtherapie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypothetical-Strategy: Werte ab dem Zeitpunkt, zu dem Patienten Tafamidis als Hintergrundtherapie initiierten, wurden nicht in die Analyse mit einbezogen.
ITT: Intention-to-Treat; J2R: Jump-to-Reference; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Gemischtes	

Studie	Operationalisierung
	Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures); NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretische Peptid; NYHA: New York Heart Association; SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NT-proBNP-Level in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ATTRibute-CM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ATTRibute-CM handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt NT-proBNP-Level für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-80: Patienten mit vorliegenden Daten für den Endpunkt NT-proBNP – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRibute-CM)

Zeitpunkt	Acoramidis Patienten mit Erhebung n (%^a)	Placebo Patienten mit Erhebung n (%^a)	Acoramidis Patienten mit Erhebung n (%^b)	Placebo Patienten mit Erhebung n (%^b)
Baseline	421 (100)	211 (100)	421/421 (100)	211/211 (100)
Monat 6	331 (78,6)	177 (83,9)	331/412 (80,3)	177/207 (85,5)
Monat 9	328 (77,9)	169 (80,1)	328/404 (81,2)	169/205 (82,4)
Monat 12	342 (81,2)	171 (81,0)	342/396 (86,4)	171/195 (87,7)
Monat 18	309 (73,4)	166 (78,7)	309/376 (82,2)	166/190 (87,4)
Monat 24	301 (71,5)	146 (69,2)	301/353 (85,3)	146/174 (83,9)
Monat 30	285 (67,7)	137 (64,9)	285/324 (88,0)	137/154 (89,0)

a: Anteil der Patienten mit Erhebung zu einem bestimmten Analysezeitpunkt bezogen auf die insgesamt in den entsprechenden Studienarm randomisierten Patienten.
b: Anteil der Patienten mit Erhebung zu einem bestimmten Analysezeitpunkt bezogen auf die zu dem Zeitpunkt in der Studie verbliebenen Patienten.

Tabelle 4-81: Anzahl Patienten mit mittels J2R imputierten Werten für die Hauptanalyse des NT-proBNP – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRibute-CM)

Zeitpunkt	Acoramidis Patienten imputierten Werten (%^a)	Placebo Patienten imputierten Werten (%^a)
Monat 3	14 (3,5)	4 (2,0)
Monat 6	34 (8,5)	12 (5,9)
Monat 9	42 (10,4)	17 (8,4)
Monat 12	50 (12,4)	24 (11,9)
Monat 18	83 (20,6)	34 (16,8)
Monat 24	106 (26,4)	55 (27,2)
Monat 30	117 (29,1)	65 (32,2)

a: Anteil der Patienten mit Imputierten Werten zu einen bestimmten Analysezeitpunkt bezogen auf die insgesamt in den entsprechenden Studienarm randomisierten Patienten.

Tabelle 4-82: Beobachtungsdauer für den Endpunkt NT-proBNP – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRIBUTE-CM)

Zeitpunkt	Acoramidis Beobachtungsdauer ^a (Tage)	Placebo Beobachtungsdauer ^a (Tage)
MW (SD)	749 (268)	740 (268)
Median (Min-Max)	898 (25-938)	897 (28-946)

a: Patienten mit mindestens einem Post-Baseline-Wert
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

In Tabelle 4-80 sind jeweils pro Studienarm der Anteil der Patienten mit vorhandenen Werten, in Tabelle 4-81 Anteil der Patienten mit für die MMRM-Analyse mittels J2R ersetzten Werten und in Tabelle 4-82 die Beobachtungsdauer aufgeführt. Alle Werte unterschieden sich nur unwesentlich zwischen den Studienarmen.

Maßgebliche Analyse für das NT-proBNP-Level

Tabelle 4-83 Ergebnisse für das NT-proBNP -Level: Veränderung des NT-proBNP-Levels von Baseline zu Monat 30 – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRIBUTE-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	Ausgangswert Mean (SD)	n (%)	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Veränderung des NT-proBNP -Levels (logNT-proBNP) von Baseline zu Monat 30 - MMRM mit J2R Imputation						
Acoramidis	421	7,71 (0,79)	402 (1,0)	0,44 [0,35; 0,52]	-0,62 [-0,75; -0,49]	<0,0001
Placebo	211	7,62 (0,82)	202 (1,0)	1,05 [0,94; 1,17]	Hedges' g: -0,74 [-0,92; -0,56]	

a: Die Berechnung basiert auf einem MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix, welches als feste Effekte die Stratifizierungsfaktoren zu Baseline, Behandlung, Visite und die Interaktion Visite*Behandlung beinhaltet, sowie als Kovariate den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunktes. Fehlende Werte wurden mittels Jump-to-Reference-Imputation ersetzt.

b: Der p-Wert wurde anhand des Kontrastes der Behandlungsunterschiede ermittelt.

ITT: Intention-to-Treat; J2R: Jump-to-Reference; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der Analyse; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretische Peptid; LS: Least-Squares; SE: Standardfehler

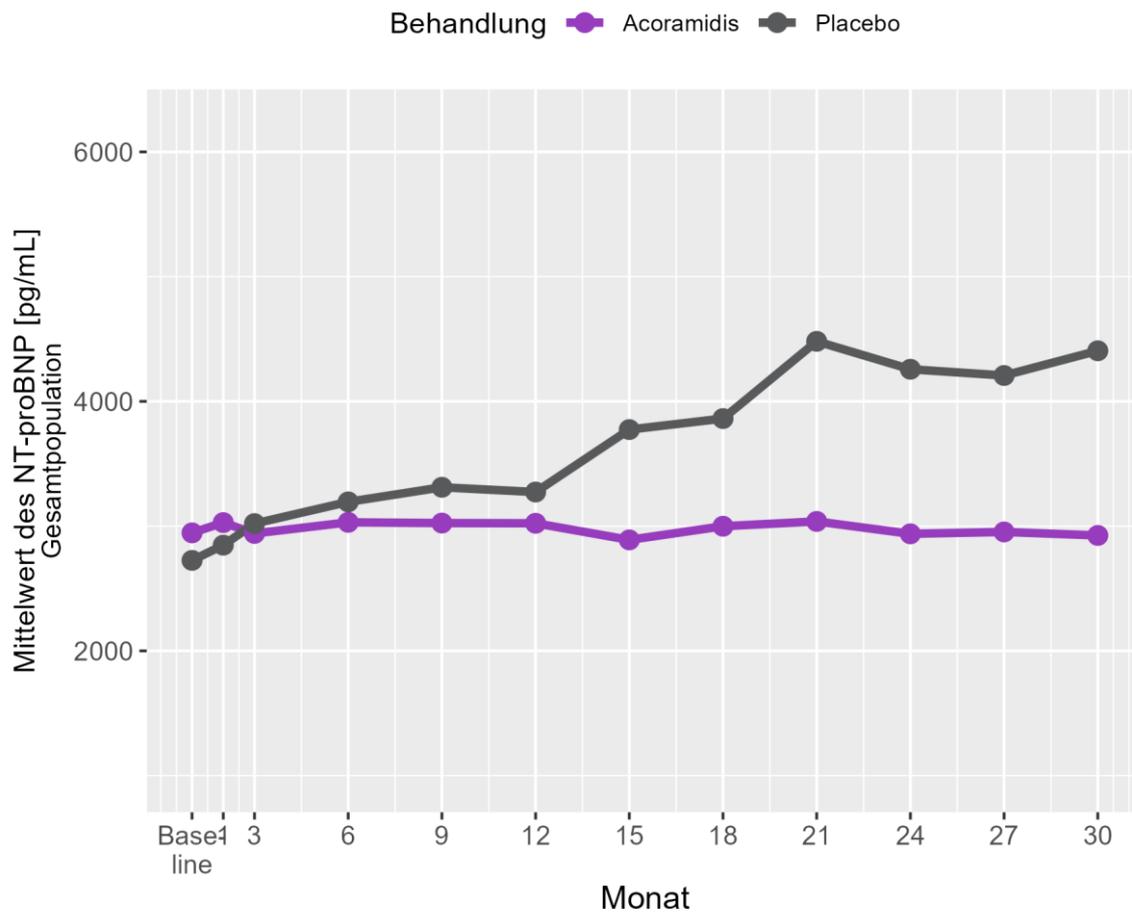


Abbildung 4-13: Graphische Darstellung für die Veränderung des NT-proBNP (Mittelwert der Messwerte in pg/mL)-Levels von Baseline zu Monat 30 – ITT-Population

Die Auswertung für die Veränderung des NT-proBNP-Levels von Baseline zu Monat 30 ergibt im MMRM mittels J2R-Imputation einen statistisch signifikanten Vorteil für Acoramidis ($p < 0,0001$, Tabelle 4-83)

Die Ergebnisse für die mITT-Population bestätigen den Vorteil von Acoramidis, welcher in der ITT-Population beobachtet wurde, in diesem Endpunkt.

Sensitivitätsanalyse Analyse für das NT-proBNP -Level

Tabelle 4-84: Ergebnisse für das NT-proBNP -Level: Veränderung des NT-proBNP-Levels von Baseline zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse Hypothetical-Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRIBUTE-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	Ausgangswert Mean (SD)	n (%)	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Veränderung des NT-proBNP-Levels (logNT-proBNP) von Baseline zu Monat 30 - Hypothetical-Strategy - MMRM mit J2R Imputation						
Acoramidis	421	7,71 (0,79)	239 (56,77)	0,22 [0,14; 0,30]	-0,56 [-0,68; -0,45]	< 0,0001
Placebo	211	7,62 (0,82)	102 (48,34)	0,78 [0,68; 0,89]	Hedges'g: -0,95 [-1,20; -0,71]	
<p><i>a: Die Berechnung basiert auf einem MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix, welches als feste Effekte die Stratifizierungsfaktoren zu Baseline, Behandlung, Visite und die Interaktion Visite*Behandlung beinhaltet, sowie als Kovariate den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunktes. Fehlende Werte wurden mittels Jump-to-Reference-Imputation ersetzt.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde anhand des Kontrastes der Behandlungsunterschiede ermittelt.</i></p>						
<p>ITT: Intention-to-Treat; J2R: Jump-to-Reference; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der Analyse; NB: nicht berechnet; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretische Peptid, LS: Least-Squares; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>						

Als Sensitivitätsanalyse wurden Analysen mit der Hypothetical-Strategy berechnet. Bei dieser Analyse wurde für Patienten, die Tafamidis als Hintergrundtherapie erhielten, Werte ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Tafamidis nicht in die Analyse mit einbezogen. Diese Analysen bestätigen, dass die Anwendung von Tafamidis das Ergebnis der primären Analyse nicht maßgeblich beeinflusst. Die Ergebnisse der Principal-Stratum-Analyse, bei der nur die Patienten, welche kein Tafamidis während der Studie einnahmen, betrachtet wurden sind hierzu ebenfalls konsistent.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung nur eine direkt vergleichende RCT (ATTRibute-CM) vorliegt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie ATTRibute-CM vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 KCCQ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Operationalisierung von KCCQ

Studie	Operationalisierung
ATTRibute-CM	<p><u>Definition</u></p> <p>Der <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> (KCCQ) ist ein etablierter und validierter Fragebogen, welcher die Selbsteinschätzung der krankheitsspezifischen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz erhebt. Er besteht aus 23 Fragen, die den folgenden Domänen zugeordnet werden [31]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Beeinträchtigung • Lebensqualität • Selbstwirksamkeit • Soziale Beeinträchtigung • Symptomlast • Symptommhäufigkeit • Stabilität der Symptome <p>Der Wertebereich der Skalen in den einzelnen Domänen umfasst jeweils eine Spanne von 0 bis 100 Punkten, wobei höhere Werte eine bessere Bewertung des Patienten anzeigen. Bei der ATTR-CM handelt es sich um eine progressive Erkrankung, weshalb das Aufhalten oder Verlangsamen der Verschlechterung der Symptome und Lebensqualität bereits ein wichtiges Behandlungsziel darstellt.</p> <p>Neben den Einzeldomänen wird in diesem Dossier als aggregierte Skala der Overall Summary Score (OSS) sowie ergänzend der Total Symptom Score (TSS) und der Clinical Summary Score (CSS) dargestellt. Der TSS setzt sich aus der Symptommhäufigkeit und -last (exklusive der Stabilität der Symptome) zusammen. Der CSS beinhaltet die Domänen der körperlichen und Symptomatischen Einschränkung und der OSS umfasst neben den Domänen des CSS noch die Domänen Lebensqualität und soziale Beeinträchtigung.</p> <p>Als Relevanzschwelle wird im Dossier 15% der Skalenspannweite des KCCQ herangezogen, also eine Verbesserung oder Verschlechterung um 15 Punkte von Baseline sowie zusätzlich eine Schwelle von 5 Punkten, die der MID entspricht. Hierbei zeigen weniger Ereignisse im Interventionsarm (RR unter 1) für den Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung einen Vorteil für die Intervention an, für den Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung ist es umgekehrt.</p> <p>Für die kontinuierlichen Analysen mittels MMRM erfolgt die Imputation fehlender Werte nach dem im SAP präspezifizierten Jump-to-Reference-(J2R)-Prinzip. Fehlende Werte</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>basierend auf anderen Gründen als Therapieabbruch und Tod werden durch das MMRM-Modell berücksichtigt. Für fehlende Werte aufgrund von Todesfällen erfolgt die Imputation durch Stichprobenziehung (innerhalb des jeweiligen Behandlungsarms) aus den unteren 5% der beobachteten (nicht fehlenden) Werte bei einer bestimmten Visite. Fehlende Werte im Acoramidis-Arm für Visiten nach Therapieabbruch werden unter der „missing not at random“-Annahme unter Verwendung des J2R-Ansatzes imputiert. Als Sensitivitätsanalyse werden die kontinuierlichen Analysen zusätzlich mittels MMRM ohne zusätzliche Imputation durchgeführt</p> <p>Für die binäre Auswertung werden fehlende Werte zum Analysezeitpunkt mittels der J2R-Methode ersetzt und für die ersetzten Werte jeweils geprüft, ob die Responseschwelle überschritten wird. Als Sensitivitätsanalyse wird als alternativer konservativer Ansatz eine Non-Responder-Imputation durchgeführt, bei der bei fehlenden Werten zum Analysezeitpunkt davon ausgegangen wird, dass die Responseschwelle nicht überschritten wird.</p> <p><u>Datenanalyse</u></p> <p><i>Maßgebliche Analysen anhand der ITT-Population:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte von Baseline zu Monat 30 • Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung in den Domänen bzw. einem Summenscore um ≥ 5 Punkte von Baseline zu Monat 30 • Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des KCCQ-OSS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 • Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung in den Domänen bzw. einem Summenscore um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte von Baseline zu Monat 30 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in den Domänen bzw. einem Summenscore um ≥ 5 Punkte von Baseline zu Monat 30 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in den Domänen bzw. einem Summenscore um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 • Veränderung im KCCQ-OSS von Baseline bis zu Monat 30 • Veränderung in den Domänen bzw. einem Summenscore von Baseline bis zu Monat 30 <p><i>Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population zur Ersetzung fehlender Werte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte von Baseline zu Monat 30 (Non-Responder Imputation) • Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des KCCQ-OSS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 (Non-Responder Imputation) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte von Baseline zu Monat 30 (Non-Responder Imputation) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 (Non-Responder Imputation) • Veränderung im KCCQ-OSS von Baseline bis zu Monat 30 (MMRM ohne Imputation) <p><i>Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population zu Nutzung von Tafamidis in der Hintergrundtherapie:</i></p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> Hypothetical-Strategy: Werte ab dem Zeitpunkt, zu dem Patienten Tafamidis als Hintergrundtherapie initiierten, wurden nicht in die Analyse mit einbezogen. <p><i>Ergebnisse zu Monat 12 sind im Anhang 4-G dargestellt.</i></p>
CSS: Clinical Summary Score; ITT: Intention-to-Treat; J2R: Jump-to-Reference; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MID: Minimale klinisch relevante Veränderung (Minimal Important Difference); mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures); OSS: Overall Summary Score; TSS: Total Symptom Score	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für KCCQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ATTRibute-CM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ATTRibute-CM handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt KCCQ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-87: Rücklaufquoten für den Endpunkt KCCQ – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRIBUTE-CM)

Zeitpunkt	Acoramidis Patienten mit Erhebung n (%^a)	Placebo Patienten mit Erhebung n (%^a)	Acoramidis Patienten mit Erhebung n (%^b)	Placebo Patienten mit Erhebung n (%^b)
Baseline	420 (99,8)	211 (100)	420/421 (99,8)	211/211 (100)
Monat 3	262 (62,2)	138 (65,4)	262/419 (62,5)	138/210 (65,7)
Monat 6	368 (87,4)	190 (90,1)	368/412 (89,3)	190/207 (91,8)
Monat 9	362 (86)	185 (87,7)	362/404 (89,6)	185/205 (90,2)
Monat 12	358 (85)	179 (84,8)	358/396 (90,4)	179/195 (91,8)
Monat 18	334 (79,3)	172 (81,5)	334/376 (88,8)	172/190 (90,5)
Monat 24	311 (73,9)	150 (71,1)	311/353 (88,1)	150/174 (86,2)
Monat 30	294 (69,8)	140 (66,4)	294/324 (90,7)	140/154 (90,9)
a: Anteil der Patienten mit Erhebung zu einem bestimmten Analysezeitpunkt bezogen auf die insgesamt in den entsprechenden Studienarm randomisierten Patienten.				
b: Anteil der Patienten mit Erhebung zu einem bestimmten Analysezeitpunkt bezogen auf die zu dem Zeitpunkt in der Studie verbliebenen Patienten.				

Tabelle 4-88: Anzahl Patienten mit mittels J2R imputierten Werten für die Hauptanalyse des KCCQ – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRIBUTE-CM)

Zeitpunkt	Acoramidis Patienten imputierten Werten (%^a)	Placebo Patienten imputierten Werten (%^a)
Monat 3	11 (2,6)	3 (1,4)
Monat 6	34 (8,2)	10 (4,8)
Monat 9	41 (9,8)	19 (9,0)
Monat 12	52 (12,5)	26 (12,4)
Monat 18	83 (19,9)	36 (17,1)
Monat 24	108 (25,9)	59 (28,1)
Monat 30	124 (29,7)	70 (33,3)
a: Anteil der Patienten mit Imputierten Werten zu einen bestimmten Analysezeitpunkt bezogen auf die insgesamt in den entsprechenden Studienarm randomisierten Patienten.		

Tabelle 4-89: Beobachtungsdauer für den Endpunkt KCCQ – ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTRIBUTE-CM)

Zeitpunkt	Acoramidis Beobachtungsdauer ^a (Tage)	Placebo Beobachtungsdauer ^a (Tage)
MW (SD)	749 (266)	750 (251)
Median (Min-Max)	898 (32-938)	898 (78-946)
a: Patienten mit mindestens einem Post-Baseline-Wert MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)		

In Tabelle 4-87 sind jeweils pro Studienarm der Anteil der Patienten mit vorhandenen Werten, in Tabelle 4-88 der Anteil der Patienten mit für die MMRM-Analyse mittels J2R ersetzten Werten und in Tabelle 4-89 die Beobachtungsdauer aufgeführt. Alle Werte unterschieden sich nur unwesentlich zwischen den Studienarmen.

Maßgebliche Analyse für den KCCQ

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den KCCQ: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung des KCCQ-OSS von Baseline zu Monat 30 – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRIBUTE-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	228 (54,2)	0,77 [0,68; 0,88]	0,50 [0,34; 0,72]	-0,16 [-0,24; -0,08]	0,0001
Placebo	211	148 (70,1)				
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des KCCQ-OSS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	166 (39,4)	0,76 [0,63; 0,90]	0,58 [0,41; 0,83]	-0,13 [-0,21; -0,04]	0,0020
Placebo	211	110 (52,1)				

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	101 (24,0)	1,76 [1,19; 2,59]	2,00 [1,26; 3,18]	0,10 [0,04; 0,17]	0,0045
Placebo	211	29 (13,7)				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	40 (9,5)	1,89 [0,96; 3,70]	1,98 [0,97; 4,04]	0,04 [0,00; 0,09]	0,0635
Placebo	211	11 (5,2)				
<p>a: RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.</p> <p>b: Der p-Wert korrespondiert zum RR und wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Fehlende Werte wurden mit einer Jump-to-Reference-Imputation imputiert.</p>						
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; OSS: Overall Summary Score ;ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den KCCQ: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung der KCCQ-Domänen von Baseline zu Monat 30 – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Körperliche Beeinträchtigung von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	228 (54,2)	0,79 [0,69; 0,90]	0,53 [0,37; 0,77]	-0,14 [-0,23; -0,06]	0,0003
Placebo	211	145 (68,7)				

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Lebensqualität von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	208 (49,4)	0,78 [0,68; 0,90]	0,56 [0,39; 0,80]	-0,14 [-0,22; -0,05]	0,0009
Placebo	211	133 (63,0)				
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Selbstwirksamkeit von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	172 (40,9)	0,87 [0,72; 1,04]	0,76 [0,53; 1,08]	-0,06 [-0,15; 0,02]	0,1229
Placebo	211	100 (47,4)				
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Soziale Beeinträchtigung von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	229 (54,4)	0,83 [0,72; 0,95]	0,62 [0,43; 0,89]	-0,11 [-0,19; -0,03]	0,0066
Placebo	211	138 (65,4)				
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Symptomlast von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	229 (54,4)	0,80 [0,70; 0,91]	0,55 [0,38; 0,79]	-0,14 [-0,22; -0,05]	0,0007
Placebo	211	144 (68,2)				
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Symptommhäufigkeit von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	216 (51,3)	0,77 [0,67; 0,89]	0,52 [0,37; 0,75]	-0,15 [-0,23; -0,07]	0,0002
Placebo	211	140 (66,3)				

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Total Symptom Score von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	221 (52,5)	0,79 [0,69; 0,90]	0,54 [0,38; 0,77]	-0,14 [-0,23; -0,06]	0,0004
Placebo	211	141 (66,8)				
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Clinical Summary Score von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	229 (54,4)	0,75 [0,66; 0,85]	0,45 [0,31; 0,65]	-0,18 [-0,26; -0,10]	<0,0001
Placebo	211	153 (72,5)				
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im KCCQ Körperliche Beeinträchtigung von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	183 (43,5)	0,79 [0,67; 0,93]	0,61 [0,43; 0,87]	-0,12 [-0,20; -0,03]	0,0045
Placebo	211	116 (55,0)				
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im KCCQ Lebensqualität von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	167 (39,7)	0,76 [0,64; 0,91]	0,59 [0,42; 0,84]	-0,12 [-0,21; -0,04]	0,0025
Placebo	211	110 (52,1)				
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im KCCQ Selbstwirksamkeit von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	126 (29,9)	0,82 [0,65; 1,03]	0,73 [0,50; 1,06]	-0,07 [-0,15; 0,01]	0,0937
Placebo	211	77 (36,5)				

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im KCCQ Soziale Beeinträchtigung von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	171 (40,6)	0,79 [0,66; 0,94]	0,64 [0,45; 0,90]	-0,11 [-0,19; -0,02]	0,0094
Placebo	211	108 (51,2)				
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im KCCQ Symptomlast von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	173 (41,1)	0,72 [0,61; 0,85]	0,51 [0,36; 0,72]	-0,16 [-0,25; -0,08]	0,0001
Placebo	211	121 (57,4)				
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im KCCQ Stabilität der Symptome von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	163 (38,7)	0,85 [0,70; 1,03]	0,74 [0,52; 1,05]	-0,07 [-0,15; 0,01]	0,0898
Placebo	211	97 (46,0)				
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im KCCQ Symptombhäufigkeit von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	158 (37,5)	0,76 [0,63; 0,91]	0,60 [0,42; 0,85]	-0,12 [-0,21; -0,04]	0,0034
Placebo	211	105 (49,8)				
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im KCCQ Total Symptom Score von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	157 (37,3)	0,73 [0,61; 0,88]	0,56 [0,39; 0,79]	-0,14 [-0,22; -0,05]	0,0009
Placebo	211	108 (51,2)				

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Körperliche Beeinträchtigung von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	81 (19,2)	1,31 [0,89; 1,92]	1,39 [0,87; 2,22]	0,04 [-0,02; 0,11]	0,1754
Placebo	211	31 (14,7)				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Lebensqualität von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	142 (33,7)	1,55 [1,15; 2,08]	1,83 [1,23; 2,73]	0,12 [0,05; 0,19]	0,0036
Placebo	211	46 (21,8)				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Selbstwirksamkeit von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	132 (31,4)	1,33 [1,00; 1,77]	1,50 [1,01; 2,22]	0,08 [0,00; 0,15]	0,0489
Placebo	211	50 (23,7)				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Soziale Beeinträchtigung von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	98 (23,3)	1,89 [1,25; 2,86]	2,17 [1,33; 3,53]	0,11 [0,05; 0,17]	0,0026
Placebo	211	26 (12,3)				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Symptomlast von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	112 (26,6)	1,61 [1,13; 2,29]	1,83 [1,19; 2,83]	0,10 [0,03; 0,17]	0,0078
Placebo	211	35 (16,6)				

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Symptommhäufigkeit von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	95 (22,6)	1,62 [1,10; 2,40]	1,80 [1,13; 2,86]	0,09 [0,02; 0,15]	0,0157
Placebo	211	29 (13,7)				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Stabilität der Symptome von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	50 (11,9)	1,20 [0,72; 2,02]	1,24 [0,69; 2,22]	0,02 [-0,03; 0,08]	0,4808
Placebo	211	20 (9,5)				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Total Symptom Score von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	105 (24,9)	1,74 [1,19; 2,54]	1,97 [1,25; 3,10]	0,11 [0,04; 0,17]	0,0044
Placebo	211	30 (14,2)				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Clinical Summary Score von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	93 (22,1)	1,75 [1,17; 2,64]	1,97 [1,22; 3,19]	0,10 [0,03; 0,16]	0,0070
Placebo	211	27 (12,8)				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im KCCQ Körperliche Beeinträchtigung zu Monat 30						
Acoramidis	421	33 (7,8)	0,93 [0,53; 1,63]	0,92 [0,50; 1,71]	-0,01 [-0,05; 0,04]	0,7930
Placebo	211	18 (8,5)				

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im KCCQ Lebensqualität von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	82 (19,5)	1,94 [1,22; 3,08]	2,18 [1,28; 3,70]	0,09 [0,04; 0,15]	0,0050
Placebo	211	21 (9,9)				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im KCCQ Selbstwirksamkeit von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	81 (19,2)	1,76 [1,13; 2,75]	1,97 [1,17; 3,30]	0,08 [0,03; 0,14]	0,0120
Placebo	211	23 (10,9)				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im KCCQ Soziale Beeinträchtigung von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	39 (9,3)	1,15 [0,65; 2,04]	1,17 [0,63; 2,17]	0,01 [-0,04; 0,06]	0,6248
Placebo	211	17 (8,1)				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im KCCQ Symptomlast von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	59 (14,0)	1,71 [1,02; 2,88]	1,83 [1,03; 3,26]	0,06 [0,01; 0,11]	0,0433
Placebo	211	18 (8,5)				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im KCCQ Symptommhäufigkeit von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	48 (11,4)	1,48 [0,85; 2,57]	1,54 [0,84; 2,81]	0,04 [-0,01; 0,08]	0,1669
Placebo	211	16 (7,6)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im KCCQ Stabilität der Symptome von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	44 (10,4)	1,21 [0,70; 2,07]	1,23 [0,67; 2,26]	0,02 [-0,03; 0,07]	0,4994
Placebo	211	18 (8,5)				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im KCCQ Total Symptom Score von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	39 (9,3)	1,50 [0,80; 2,79]	1,55 [0,79; 3,02]	0,03 [-0,01; 0,07]	0,2026
Placebo	211	13 (6,2)				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im KCCQ Clinical Summary Score von Baseline zu Monat 30						
Acoramidis	421	31 (7,4)	1,26 [0,66; 2,41]	1,28 [0,64; 2,56]	0,01 [-0,03; 0,06]	0,4852
Placebo	211	13 (6,2)				
<p><i>a: RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert korrespondiert zum RR und wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Fehlende Werte wurden mit einer Jump-to-Reference-Imputation imputiert.</i></p>						
<p>KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; OSS: Overall Summary Score; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar</p>						

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den KCCQ: Veränderung des KCCQ-OSS von Baseline bis zu Monat 30 – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRIBUTE-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	Ausgangswert Mean (SD)	n (%)	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Veränderung des KCCQ-OSS von Baseline bis zu Monat 30 - MMRM mit J2R Imputation						
Acoramidis	420	71,52 (19,4)	417 (1,0)	-14,76 [-17,59; -11,93]	10,20 [6,30; 14,10]	<0,0001
Placebo	211	70,31 (20,5)	210 (1,0)	-24,96 [-28,55; -21,37]	Hedges' g: 0,37 [0,20; 0,54]	
<p><i>a: Die Berechnung basiert auf einem MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix, welches als feste Effekte die Stratifizierungsfaktoren zu Baseline, Behandlung, Visite und die Interaktion Visite*Behandlung beinhaltet, sowie als Kovariate den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunktes. Fehlende Werte wurden mittels Jump-to-Reference Imputation ersetzt.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde anhand des Kontrastes der Behandlungsunterschiede ermittelt.</i></p>						
<p>KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; OSS: Overall Summary Score; ITT: Intention-to-Treat; J2R: Jump-to-Reference; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der Analyse; LS: Least-Squares; SE: Standardfehler</p>						

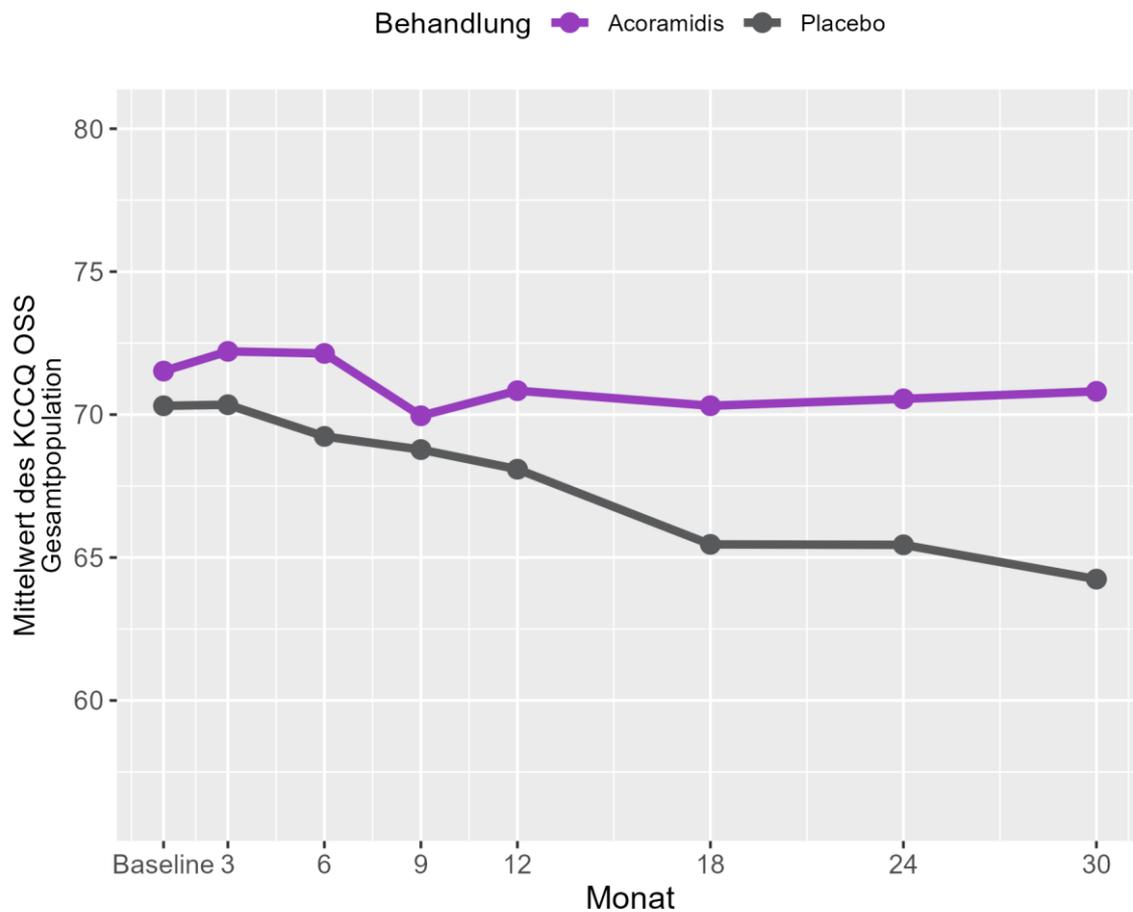


Abbildung 4-14: Graphische Darstellung der Veränderung des KCCQ-OSS (Mittelwert der Messwerte) von Baseline zu Monat 30 – ITT-Population

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den KCCQ: Veränderung der KCCQ-Domänen von Baseline bis zu Monat 30 – ITT-Population – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRIBUTE-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	Ausgangswert Mean (SD)	n (%)	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Veränderung im KCCQ Körperliche Beeinträchtigung - MMRM mit J2R Imputation						
Acoramidis	418	72,61 (21,8)	408 (1,0)	-18,52 [-21,80; -15,24]	10,57 [6,13; 15,00]	<0,0001
Placebo	211	71,97 (20,7)	205 (1,0)	-29,08 [-33,20; -24,97]	Hedges' g: 0,33 [0,16; 0,50]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATTRIBUTE-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	Ausgangswert Mean (SD)	n (%)	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Veränderung im KCCQ Lebensqualität - MMRM mit J2R Imputation						
Acoramidis	419	66,97 (21,6)	416 (1,0)	-13,62 [-17,01; -10,22]	9,28 [4,62; 13,94]	0,0001
Placebo	211	66,11 (24,4)	210 (1,0)	-22,89 [-27,19; -18,59]	Hedges' g: 0,28 [0,11; 0,45]	
Veränderung im KCCQ Selbstwirksamkeit - MMRM mit J2R Imputation						
Acoramidis	419	78,52 (22,4)	416 (1,0)	-8,95 [-12,36; -5,54]	7,96 [3,26; 12,66]	0,0009
Placebo	211	80,27 (23,5)	210 (1,0)	-16,91 [-21,25; -12,56]	Hedges' g: 0,24 [0,07; 0,41]	
Veränderung im KCCQ Soziale Beeinträchtigung - MMRM mit J2R Imputation						
Acoramidis	412	68,67 (26,0)	395 (1,0)	-18,22 [-21,88; -14,56]	7,80 [2,99; 12,60]	0,0015
Placebo	205	67,54 (27,4)	197 (1,0)	-26,02 [-30,57; -21,47]	Hedges' g: 0,22 [0,05; 0,40]	
Veränderung im KCCQ Symptomlast - MMRM mit J2R Imputation						
Acoramidis	420	78,12 (19,1)	417 (1,0)	-16,21 [-19,31; -13,10]	9,14 [4,98; 13,30]	<0,0001
Placebo	211	75,71 (21,1)	210 (1,0)	-25,34 [-29,22; -21,47]	Hedges' g: 0,30 [0,13; 0,47]	
Veränderung im KCCQ Symptommhäufigkeit - MMRM mit J2R Imputation						
Acoramidis	420	77,02 (20,6)	417 (1,0)	-14,96 [-18,09; -11,82]	10,24 [5,91; 14,58]	<0,0001
Placebo	210	75,10 (22,0)	209 (1,0)	-25,20 [-29,23; -21,17]	Hedges' g: 0,34 [0,17; 0,51]	

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo	
Behandlung	N	Ausgangswert Mean (SD)	n (%)	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Veränderung im KCCQ Stabilität der Symptome - MMRM mit J2R Imputation						
Acoramidis	420	52,62 (14,5)	417 (1,0)	-9,68 [-12,44; -6,91]	9,08 [5,50; 12,67]	<0,0001
Placebo	211	52,96 (16,7)	210 (1,0)	-18,76 [-22,11; -15,41]	Hedges' g: 0,35 [0,18; 0,53]	
Veränderung im KCCQ Total Symptom Score - MMRM mit J2R Imputation						
Acoramidis	420	77,57 (18,9)	417 (1,0)	-15,14 [-18,14; -12,14]	10,33 [6,22; 14,45]	<0,0001
Placebo	211	75,23 (20,9)	210 (1,0)	-25,47 [-29,27; -21,68]	Hedges' g: 0,35 [0,18; 0,53]	
Veränderung im KCCQ Clinical Summary Score - MMRM mit J2R Imputation						
Acoramidis	420	75,11 (18,9)	417 (1,0)	-15,52 [-18,31; -12,74]	10,60 [6,79; 14,41]	<0,0001
Placebo	211	73,60 (19,1)	210 (1,0)	-26,12 [-29,64; -22,60]	Hedges' g: 0,39 [0,22; 0,56]	
<p><i>a: Die Berechnung basiert auf einem MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix, welches als feste Effekte die Stratifizierungsfaktoren zu Baseline, Behandlung, Visite und die Interaktion Visite*Behandlung beinhaltet, sowie als Kovariate den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunktes. Fehlende Werte wurden mittels Jump-to-Reference-Imputation ersetzt.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde anhand des Kontrastes der Behandlungsunterschiede ermittelt.</i></p>						
<p>KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; ITT: Intention-to-Treat; J2R: Jump-to-Reference; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der Analyse; NB: nicht berechnet; LS: Least-Squares; SE: Standardfehler</p>						

Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des KCCQ-OSS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 zeigt unter Behandlung mit Acoramidis eine Verringerung des Risikos einer klinisch relevanten Verschlechterung im KCCQ-OSS um 24% (RR [95%-KI]: 0,76 [0,63; 0,90], siehe Tabelle 4-90). **Das Ergebnis ist statistisch signifikant zum Vorteil für Acoramidis (p=0,0020).** Die Ergebnisse für die Analyse des Anteils der Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 5 Punkte sowie einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte sind ebenfalls statistisch signifikant und bestätigen somit den Vorteil für Acoramidis. Für die Analyse des

Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 zeigt sich ein numerischer Vorteil für Acoramidis.

Für die einzelnen Domänen des KCCQ (Tabelle 4-91) zeigen sich ähnliche Tendenzen wie für den OSS und die Ergebnisse bestätigen somit die Aussage des OSS. So belegen die Analysen zu den einzelnen Domänen, dass es unter der Therapie mit Acoramidis nicht zu einer statistisch signifikanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um ≥ 5 oder sogar ≥ 15 Punkte für die folgenden Domänen kommt: körperliche Beeinträchtigung, Lebensqualität, soziale Beeinträchtigung, Symptomlast und Symptommhäufigkeit sowie auch für die Summenscores TSS und CSS. Für die verbleibenden Domänen Selbstwirksamkeit und Stabilität der Symptome zeigt sich ein numerischer Vorteil für Acoramidis. Tatsächlich führt die Therapie von Acoramidis zu einer statistisch signifikanten Verbesserung um ≥ 5 Punkte in den Domänen Lebensqualität, Selbstwirksamkeit, soziale Beeinträchtigung, Symptomlast und Symptommhäufigkeit sowie auch für die Summenscores TSS und CSS. Für die verbleibenden Domänen körperliche Beeinträchtigung und Stabilität der Symptome zeigt sich ein numerischer Vorteil für Acoramidis. Für die Verbesserung um ≥ 15 Punkte wurden statistisch signifikante Ergebnisse in den Domänen Lebensqualität, Selbstwirksamkeit und Symptomlast erreicht.

Auch die Analyse der **Veränderung des KCCQ-OSS von Baseline Monat 30** ergibt im MMRM mittels J2R-Imputation **einen statistisch signifikanten ($p < 0,0001$) Vorteil für Acoramidis** (Tabelle 4-92). Für die Placebo-Gruppe ist eine deutliche Abnahme des durchschnittlichen KCCQ-OSS-Wertes im Studienverlauf zu beobachten, welche unter Behandlung mit Acoramidis nicht zu verzeichnen ist (Abbildung 4-14).

Eine Betrachtung der einzelnen Domänen zeigt, dass das Ergebnis des OSS nicht nur von einzelnen Domänen beeinflusst wird. Im Gegenteil dazu belegt die Analyse der Veränderung von Baseline zu Monat 30 statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Acoramidis in allen Bereichen einschließlich körperlicher Beeinträchtigung, Lebensqualität, Selbstwirksamkeit, sozialer Beeinträchtigung, Symptomlast, Symptommhäufigkeit und Stabilität der Symptome sowie auch für die Summenscores TSS und CSS.

Die Ergebnisse für die mITT-Population bestätigen den Vorteil von Acoramidis, welcher in der ITT-Population beobachtet wurde. Zudem sind in Anhang 4-G Ergebnisse nach 12 Monaten (Ende von Teil A der Studie) dargestellt.

Sensitivitätsanalyse anhand der ITT-Population zur Ersetzung fehlender Werte

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den KCCQ: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung des KCCQ-OSS von Baseline zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse Non-Responder-Imputation – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte von Baseline zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse						
Acoramidis	421	117 (27,8)	0,71 [0,57; 0,90]	0,60 [0,42; 0,86]	-0,11 [-0,19; -0,03]	0,0044
Placebo	211	82 (38,9)				
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des KCCQ-OSS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse						
Acoramidis	421	63 (15,0)	0,66 [0,47; 0,92]	0,60 [0,39; 0,91]	-0,08 [-0,14; -0,01]	0,0149
Placebo	211	48 (22,8)				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte von Baseline zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse						
Acoramidis	421	95 (22,6)	1,77 [1,20; 2,63]	2,01 [1,26; 3,19]	0,10 [0,04; 0,16]	0,0029
Placebo	211	27 (12,8)				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse						
Acoramidis	421	38 (9,0)	1,91 [0,97; 3,76]	2,00 [0,98; 4,09]	0,04 [0,00; 0,08]	0,0544
Placebo	211	10 (4,7)				
<p>a: RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.</p> <p>b: Der p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Fehlende Werte wurden mit einer Non-Responder-Imputation imputiert.</p>						

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; OSS: Overall Summary Score; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den KCCQ: Veränderung des KCCQ-OSS von Baseline bis zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse MMRM ohne Imputation – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate				Acoramidis vs. Placebo		
Behandlung	N	Ausgangswert Mean (SD)	n (%)	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Veränderung des KCCQ-OSS von Baseline bis zu Monat 30 - Sensitivitätsanalyse						
Acoramidis	420	71,52 (19,39)	293 (71,29)	-8,28 [-10,85; -5,71]	7,53 [4,09; 10,96]	<0,0001
Placebo	211	70,31 (20,54)	140 (67,96)	-15,80 [-19,08; -12,53]	Hedges'g: 0,35 [0,15; 0,55]	
<p><i>a: Die Berechnung basiert auf einem MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix, welches als feste Effekte die Stratifizierungsfaktoren zu Baseline, Behandlung, Visite und die Interaktion Visite*Behandlung beinhaltet, sowie als Kovariate den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunktes.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde anhand des Kontrastes der Behandlungsunterschiede ermittelt.</i></p>						
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; OSS: Overall Summary Score; ITT: Intention-to-Treat; J2R: Jump-to-Reference; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der Analyse; LS: Least-Squares; SE: Standardfehler						

Als Sensitivitätsanalyse wurden Analysen ohne Imputation durchgeführt. Diese zeigen ähnliche Ergebnisse wie die entsprechende maßgebliche Analyse und bestätigen somit die Robustheit der Analysen und den beobachteten Vorteil für Acoramidis.

Sensitivitätsanalyse zur Anwendung von Tafamidis als Teil der Hintergrundtherapie

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den KCCQ: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung des KCCQ-OSS von Baseline zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse Hypothetical-Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRIBUTE-CM, ITT-POPULATION, 30 MONATE			ACORAMIDIS VS. PLACEBO			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte von Baseline zu Monat 30 - Hypothetical-Strategy						
Acoramidis	246	101 (41,1)	0,71 [0,57; 0,90]	0,52 [0,33; 0,83]	-0,16 [-0,27; -0,05]	0,0042
Placebo	105	60 (57,1)				
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des KCCQ-OSS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 - Hypothetical-Strategy						
Acoramidis	246	56 (22,8)	0,63 [0,44; 0,89]	0,52 [0,32; 0,86]	-0,13 [-0,24; -0,03]	0,0098
Placebo	105	38 (36,2)				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte von Baseline zu Monat 30 - Hypothetical-Strategy						
Acoramidis	246	79 (32,1)	1,73 [1,11; 2,72]	2,07 [1,17; 3,65]	0,14 [0,05; 0,23]	0,0163
Placebo	105	19 (18,1)				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 - Hypothetical-Strategy						
Acoramidis	246	32 (13,0)	2,20 [0,98; 4,93]	2,37 [0,97; 5,75]	0,07 [0,01; 0,13]	0,0561
Placebo	105	6 (5,7)				
<p><i>a: RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert korrespondiert zum RR und wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Fehlende Werte wurden mit einer Jump-to-Reference-Imputation imputiert.</i></p>						

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; OSS: Overall Summary Score; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den KCCQ: Veränderung des KCCQ-OSS von Baseline bis zu Monat 30 – Sensitivitätsanalyse Hypothetical-Strategy – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate				Acoramidis vs. Placebo		
Behandlung	N	Ausgangswert Mean (SD)	n (%)	LS-Mean [95%-KI] Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean Differenz (SE) ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Veränderung des KCCQ-OSS von Baseline bis zu Monat 30 - Hypothetical-Strategy - MMRM mit J2R Imputation						
Acoramidis	420	71,52 (19,4)	352 (83,8)	-14,94 [-17,87; -12,01]	9,89 [5,67; 14,11]	<0,0001
Placebo	211	70,31 (20,5)	163 (77,2)	-24,82 [-28,67; -20,98]	Hedges'g: 0,38 [0,18; 0,57]	
<p><i>a: Die Berechnung basiert auf einem MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix, welches als feste Effekte die Stratifizierungsfaktoren zu Baseline, Behandlung, Visite und die Interaktion Visite*Behandlung beinhaltet, sowie als Kovariate den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunktes. Fehlende Werte wurden mittels Jump-to-Reference-Imputation ersetzt.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde anhand des Kontrastes der Behandlungsunterschiede ermittelt.</i></p>						
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; OSS: Overall Summary Score; ITT: Intention-to-Treat; J2R: Jump-to-Reference; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der Analyse; LS: Least-Squares; SE: Standardfehler						

Als Sensitivitätsanalyse wurden Analysen mit der Hypothetical-Strategy berechnet. Bei dieser Analyse wurde für Patienten, die Tafamidis als Hintergrundtherapie erhielten, Werte ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Tafamidis nicht in die Analyse mit einbezogen. Diese Analysen bestätigen, dass die Anwendung von Tafamidis das Ergebnis der primären Analyse nicht maßgeblich beeinflusst. Die Ergebnisse der Principal-Stratum-Analyse, bei der nur die

Patienten, welche kein Tafamidis während der Studie einnahmen, betrachtet wurden sind hierzu ebenfalls konsistent..

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung nur eine direkt vergleichende RCT (ATTRibute-CM) vorliegt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie ATTRibute-CM vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-98: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ATTRibute-CM	<p><u>Definition</u></p> <p>Neben der erwünschten Wirkung können im Rahmen der medikamentösen Therapien auch unerwünschte Wirkungen auftreten, welche die Patienten neben der eigentlichen Erkrankung zusätzlich belasten können. Dies kann nicht nur Auswirkungen auf den Gesundheitszustand der Patienten haben und deren Lebensqualität beeinträchtigen, sondern auch zu einer verringerten Therapieadhärenz führen. Grundsätzlich erfordert die Bewertung eines Zusatznutzens eine Abwägung zwischen Nutzen und Risiko.</p> <p>Die Analyse der unerwünschten Ereignisse erfolgte auf Basis der Safety-Population. Die Safety-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Auswertung der Patienten erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Patienten, die mindestens eine Dosis Acoramidis erhielten, werden im Acoramidis-Arm ausgewertet. Grundsätzlich wurden UE als Ereignisse, die ab der Unterzeichnung des ICF bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten, gewertet. Sie wurden gemäß MedDRA Version 23.1 oder aktueller kodiert. Die Einteilung in Schweregrade erfolgte durch den Prüfarzt im eCRF nach mild, moderate oder schwer. Milde oder moderate UE wurden zusammengefasst zu nicht-schweren UE.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis wurde als schwerwiegend (SUE) eingestuft, wenn es zu einem der folgenden Ergebnisse führte:</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Tod des Patienten • Lebensbedrohliche Situation • Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts • Dauerhafte oder erhebliche Behinderung • Kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler • Ein anderes bedeutendes medizinisches Ereignis, das möglicherweise nicht zum Tod führt, lebensbedrohlich ist oder einen Krankenhausaufenthalt erfordern, kann als schwerwiegend betrachtet werden, wenn es, basierend auf angemessenem medizinischem Ermessen, die Sicherheit des Probanden gefährdet und medizinische oder chirurgische Interventionen erforderlich macht, um eines der in dieser Definition aufgeführten Ergebnisse zu verhindern. <p>UE, SUE, schwere UE sowie Behandlungsabbrüche aufgrund von UE wurden als Gesamtraten sowie für die Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und bevorzugte Begriffe (Preferred Term, PT) nach MedDRA zusammengefasst. Die Erfassung erkrankungsbezogener Ereignisse wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt. Für die oben genannten Operationalisierungen werden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR, OR und RD. Zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds wird hauptsächlich das RR herangezogen.</p> <p><u>Datenanalyse</u></p> <p><i>Maßgebliche Analysen anhand der Safety-Population:</i></p> <p><i>Gesamtraten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit mindestens einem UE • Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE • Anteil der Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UE • Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE • Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund von UE • Anteil der Patienten mit einem Todesfall aufgrund von UE <p>Häufige UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Behandlungsarm oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Behandlungsarm auftreten • Patienten mit mindestens einem SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Behandlungsarm oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Behandlungsarm auftreten • Patienten mit mindestens einem schweren UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Behandlungsarm oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Behandlungsarm auftreten <p><i>Sensitivitätsanalysen anhand der Safety-Population:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit mindestens einem UE (exklusive SOC Herzerkrankungen) • Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE (exklusive SOC Herzerkrankungen) • Anteil der Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UE (exklusive SOC Herzerkrankungen) • Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE (exklusive SOC Herzerkrankungen) • Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund von UE (exklusive SOC

Studie	Operationalisierung
	Herzerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem Todesfall aufgrund von UE (exklusive SOC Herzerkrankungen)
eCRF: electronic Case Report Form; ICF: Informed Consent Form; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ATTRIBUTE-CM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ATTRIBUTE-CM handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse: Gesamtraten– RCT

Tabelle 4-100: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRibute-CM, Safety-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit mindestens einem UE						
Acoramidis	421	413 (98,1)	1,00 [0,98; 1,03]	1,23 [0,40; 3,79]	0,00 [-0,02; 0,03]	0,7112
Placebo	211	206 (97,6)				
Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE						
Acoramidis	421	230 (54,6)	0,84 [0,74; 0,96]	0,64 [0,45; 0,91]	-0,10 [-0,19; -0,01]	0,0132
Placebo	211	137 (64,9)				
Anteil der Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UE						
Acoramidis	421	408 (96,9)	1,01 [0,98; 1,04]	1,22 [0,50; 2,99]	0,01 [-0,03; 0,04]	0,6556
Placebo	211	203 (96,2)				
Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE						
Acoramidis	421	157 (37,3)	0,82 [0,68; 0,99]	0,70 [0,50; 0,99]	-0,08 [-0,18; 0,01]	0,0431
Placebo	211	96 (45,5)				
Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund von UE						
Acoramidis	421	39 (9,3)	1,06 [0,63; 1,80]	1,07 [0,59; 1,95]	0,01 [-0,05; 0,06]	0,8230
Placebo	211	18 (8,5)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATTRibute-CM, Safety-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit einem Todesfall aufgrund von UE						
Acoramidis	421	60 (14,2)	0,84 [0,58; 1,22]	0,81 [0,51; 1,28]	-0,03 [-0,10; 0,04]	0,3668
Placebo	211	36 (17,1)				
Anteil der Patienten mit einer Dosisreduktion aufgrund von UE						
Acoramidis	421	4 (0,9)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	0,01 [0,00; 0,02]	0,1556
Placebo	211	0 (0,0)				
<p>a: RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.</p> <p>b: Der p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</p>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar						

Tabelle 4-101: Ergebnisse für UE: Therapieabbrüche nach Abbruchgrund – deskriptive Darstellung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATTRibute-CM, Safety-Population, 30 Monate	Acoramidis n (%)	Placebo n (%)
Abbruchgrund		
Herzerkrankungen	11 (2,6)	7 (3,3)
Herzinsuffizienz	5 (1,2)	2 (0,9)
Herzinsuffizienz akut	2 (0,5)	0 (0,0)
Herzinsuffizienz chronisch	1 (0,2)	1 (0,5)
Kardioresnales Syndrom	0 (0,0)	2 (0,9)
Bradykardie	1 (0,2)	0 (0,0)
Amyloidose des Herzens	0 (0,0)	1 (0,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATTRibute-CM, Safety-Population, 30 Monate		
Abbruchgrund	Acoramidis n (%)	Placebo n (%)
Stauungsinsuffizienz	0 (0,0)	1 (0,5)
Palpitationen	1 (0,2)	0(0,0)
Rechtsherzinsuffizienz	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (2,1)	0 (0,0)
Diarrhö	2 (0,5)	0 (0,0)
Dyspepsie	2 (0,5)	0 (0,0)
Übelkeit	2 (0,5)	0 (0,0)
Abdominale Beschwerden	1 (0,2)	0 (0,0)
Schmerzen Oberbauch	1 (0,2)	0 (0,0)
Darmobstruktion	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (1,2)	2 (0,9)
Demenz	2 (0,5)	0 (0,0)
Apoplektischer Insult	0 (0,0)	1 (0,5)
Chorea	1 (0,2)	0 (0,0)
Schwindelgefühl	1 (0,2)	0 (0,0)
Morbus Parkinson	0 (0,0)	1 (0,5)
Subarachnoidalblutung	1 (0,2)	0 (0,0)
Tremor	1 (0,2)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (1,0)	0 (0,0)
COVID-19	1 (0,2)	0 (0,0)
Gastroenteritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Septischer Schock	1 (0,2)	0 (0,0)
Harnwegsinfektion	1 (0,2)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (0,7)	1 (0,5)
Appetit vermindert	2 (0,5)	1 (0,5)

ATTRibute-CM, Safety-Population, 30 Monate		
Abbruchgrund	Acoramidis n (%)	Placebo n (%)
Hypokalzämie	1 (0,2)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,5)	2 (0,9)
Gastrointestinales metastasierendes Neoplasma	0 (0,0)	1 (0,5)
Lungenkrebs mit Metastasen	1 (0,2)	0 (0,0)
Nierenzellkarzinom	1 (0,2)	0(0,0)
Krebs der Tonsillen metastatisch	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (1,0)	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung	2 (0,5)	0 (0,0)
Chronische Nierenerkrankung	1 (0,2)	0 (0,0)
Terminale Nierenerkrankung	1 (0,2)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,2)	1 (0,5)
Sturz	1 (0,2)	1 (0,5)
Fraktur eines Halswirbels	0 (0,0)	1 (0,5)
Fraktur des Schlüsselbeins	0 (0,0)	1 (0,5)
Kraniozerebrale Verletzung	1 (0,2)	0 (0,0)
Subdurale Blutung	1 (0,2)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,2)	1 (0,5)
Asthenie	1 (0,2)	0 (0,0)
Progression einer Erkrankung	0 (0,0)	1 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0,0)	2 (0,9)
Verwirrheitszustand	0 (0,0)	1 (0,5)
Depression	0 (0,0)	1 (0,5)

ATTRibute-CM, Safety-Population, 30 Monate		
Abbruchgrund	Acoramidis n (%)	Placebo n (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (0,5)	0 (0,0)
Dyspnoe	1 (0,2)	0 (0,0)
Pharynxblutung	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	1 (0,5)
Amyloidose	0 (0,0)	1 (0,5)
Untersuchungen	0 (0,0)	1 (0,5)
Elektrokardiogramm QT verlängert	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,2)	0 (0,0)
Erythematöser Hautausschlag	1 (0,2)	0 (0,0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0 (0,0)	1 (0,5)
Euthanasie	0 (0,0)	1 (0,5)
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	1 (0,5)
Thrombose	0 (0,0)	1 (0,5)

Tabelle 4-102: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse)

ATTRibute-CM, Safety-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR^a [95%-KI]	OR^a [95%-KI]	RD^a [95%-KI]	p-Wert^b
Anteil der Patienten mit mindestens einem UE - Sensitivitätsanalyse ohne SOC Herzerkrankungen						
Acoramidis	421	409 (97,2)	1,03 [0,99; 1,07]	2,01 [0,89; 4,52]	0,03 [-0,01; 0,07]	0,0866
Placebo	211	199 (94,3)				

ATTRibute-CM, Safety-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE - Sensitivitätsanalyse ohne SOC Herzerkrankungen						
Acoramidis	421	189 (44,9)	0,96 [0,80; 1,15]	0,93 [0,66; 1,29]	-0,02 [-0,11; 0,07]	0,6553
Placebo	211	99 (46,9)				
Anteil der Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UE - Sensitivitätsanalyse ohne SOC Herzerkrankungen						
Acoramidis	421	404 (96,0)	1,03 [0,99; 1,07]	1,66 [0,80; 3,42]	0,03 [-0,02; 0,07]	0,1662
Placebo	211	197 (93,4)				
Anteil der Patienten mit mindestens schweren UE - Sensitivitätsanalyse ohne SOC Herzerkrankungen						
Acoramidis	421	126 (29,9)	0,93 [0,73; 1,18]	0,90 [0,62; 1,29]	-0,02 [-0,11; 0,06]	0,5588
Placebo	211	68 (32,2)				
Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund von UE - Sensitivitätsanalyse ohne SOC Herzerkrankungen						
Acoramidis	421	29 (6,9)	1,28 [0,65; 2,52]	1,29 [0,63; 2,65]	0,02 [-0,03; 0,06]	0,4785
Placebo	211	11 (5,2)				
Anteil der Patienten mit einem Todesfall aufgrund von UE - Sensitivitätsanalyse ohne SOC Herzerkrankungen						
Acoramidis	421	27 (6,4)	0,91 [0,50; 1,67]	0,90 [0,47; 1,74]	-0,01 [-0,05; 0,04]	0,7623
Placebo	211	15 (7,1)				

ATTRibute-CM, Safety-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit einer Dosisreduktion aufgrund von UE - Sensitivitätsanalyse ohne SOC Herzerkrankungen						
Acoramidis	421	3 (0,7)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	0,01 [0,00; 0,02]	0,2201
Placebo	211	0 (0,0)				
<p><i>a: RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i></p>						
<p>N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE zeigt sich bezogen auf die Gesamtraten der UE (Tabelle 4-100) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE (RR [95%-KI]: 0,82 [0,68; 0,99], p=0,0431), sowie für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE (RR [95%-KI]: 0,84 [0,74; 0,96], p=0,0132). **Beide Analysen sind statistisch signifikant mit Vorteil für Acoramidis.** Die Anzahl der Patienten mit nicht-schweren UE, Therapieabbruch aufgrund von UE, Todesfall aufgrund von UE und Dosisreduktion aufgrund von UE unterschied sich zwischen den Studienarmen nicht. Abbruchgründe der UE, welche zum Therapieabbruch führten, sind in Tabelle 4-101 deskriptiv dargestellt.

Bei der Sensitivitätsanalyse (Ausschluss aller PT der SOC Herzerkrankungen) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-102). Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE, nicht-schweren UE, schweren UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE, Todesfall aufgrund von UE und Dosisreduktion aufgrund von UE ist zwischen den Studienarmen vergleichbar.

4.3.1.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT-RCT

Tabelle 4-103: UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 10% bzw. 10 Patienten in einem Studienarm auftraten)

ATTRIBUTE-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Acoramidis	421	144 (34,2)	0,91 [0,73; 1,14]	0,87 [0,62; 1,23]	-0,03 [-0,11; 0,05]	0,4283
Placebo	211	79 (37,4)				
PT: <i>Asthenie</i>						
Acoramidis	421	22 (5,2)	1,23 [0,57; 2,61]	1,24 [0,56; 2,74]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,6983
Placebo	211	9 (4,3)				
PT: <i>Ermüdung</i>						
Acoramidis	421	42 (10,0)	0,81 [0,51; 1,28]	0,79 [0,47; 1,33]	-0,02 [-0,08; 0,03]	0,4143
Placebo	211	26 (12,3)				
PT: <i>Fieber</i>						
Acoramidis	421	13 (3,1)	3,26 [0,74; 14,30]	3,33 [0,74; 14,89]	0,02 [0,00; 0,04]	0,1627
Placebo	211	2 (0,9)				
PT: <i>Ödem peripher</i>						
Acoramidis	421	33 (7,8)	0,66 [0,40; 1,08]	0,63 [0,37; 1,09]	-0,04 [-0,09; 0,01]	0,1089
Placebo	211	25 (11,8)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATTRibute-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
<i>PT: Periphere Schwellung</i>						
Acoramidis	421	7 (1,7)	0,25 [0,10; 0,61]	0,24 [0,09; 0,60]	-0,05 [-0,09; -0,01]	0,0017
Placebo	211	14 (6,6)				
<i>PT: Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs</i>						
Acoramidis	421	14 (3,3)	1,00 [0,41; 2,45]	1,00 [0,40; 2,52]	0,00 [-0,03; 0,03]	1,0000
Placebo	211	7 (3,3)				
SOC: Augenerkrankungen						
Acoramidis	421	46 (10,9)	0,89 [0,56; 1,39]	0,87 [0,52; 1,46]	-0,01 [-0,07; 0,04]	0,5978
Placebo	211	26 (12,3)				
<i>PT: Katarakt</i>						
Acoramidis	421	14 (3,3)	1,75 [0,58; 5,26]	1,78 [0,58; 5,48]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,4478
Placebo	211	4 (1,9)				
SOC: Endokrine Erkrankungen						
Acoramidis	421	22 (5,2)	1,23 [0,57; 2,61]	1,24 [0,56; 2,74]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,6983
Placebo	211	9 (4,3)				
<i>PT: Hypothyreose</i>						
Acoramidis	421	15 (3,6)	1,25 [0,49; 3,18]	1,26 [0,48; 3,30]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,8148
Placebo	211	6 (2,8)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATTRibute-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Acoramidis	421	146 (34,7)	0,85 [0,69; 1,05]	0,77 [0,55; 1,08]	-0,06 [-0,14; 0,02]	0,1380
Placebo	211	86 (40,8)				
PT: <i>Belastungsdyspnoe</i>						
Acoramidis	421	13 (3,1)	1,09 [0,42; 2,82]	1,09 [0,41; 2,91]	0,00 [-0,03; 0,03]	1,0000
Placebo	211	6 (2,8)				
PT: <i>Dyspnoe</i>						
Acoramidis	421	52 (12,3)	0,65 [0,45; 0,95]	0,60 [0,38; 0,95]	-0,07 [-0,13; 0,00]	0,0312
Placebo	211	40 (19,0)				
PT: <i>Epistaxis</i>						
Acoramidis	421	22 (5,2)	1,58 [0,68; 3,63]	1,61 [0,68; 3,82]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,3198
Placebo	211	7 (3,3)				
PT: <i>Husten</i>						
Acoramidis	421	32 (7,6)	0,89 [0,51; 1,55]	0,88 [0,48; 1,61]	-0,01 [-0,05; 0,04]	0,7549
Placebo	211	18 (8,5)				
PT: <i>Pleuraerguss</i>						
Acoramidis	421	11 (2,6)	0,42 [0,19; 0,93]	0,41 [0,18; 0,93]	-0,04 [-0,07; 0,00]	0,0443
Placebo	211	13 (6,2)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATTRibute-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Acoramidis	421	28 (6,7)	0,61 [0,36; 1,03]	0,58 [0,33; 1,04]	-0,04 [-0,09; 0,01]	0,0873
Placebo	211	23 (10,9)				
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Acoramidis	421	108 (25,6)	1,02 [0,77; 1,36]	1,03 [0,70; 1,50]	0,01 [-0,07; 0,08]	0,9231
Placebo	211	53 (25,1)				
PT: Ausschlag						
Acoramidis	421	21 (5,0)	0,96 [0,47; 1,95]	0,95 [0,45; 2,02]	0,00 [-0,04; 0,03]	1,0000
Placebo	211	11 (5,2)				
PT: Hautlaesion						
Acoramidis	421	11 (2,6)	1,10 [0,39; 3,13]	1,11 [0,38; 3,22]	0,00 [-0,02; 0,03]	1,0000
Placebo	211	5 (2,4)				
PT: Hautulkus						
Acoramidis	421	11 (2,6)	1,10 [0,39; 3,13]	1,11 [0,38; 3,22]	0,00 [-0,02; 0,03]	1,0000
Placebo	211	5 (2,4)				
PT: Pruritus						
Acoramidis	421	25 (5,9)	1,57 [0,72; 3,41]	1,60 [0,71; 3,62]	0,02 [-0,01; 0,06]	0,3430
Placebo	211	8 (3,8)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATTRibute-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Acoramidis	421	142 (33,7)	1,11 [0,87; 1,42]	1,17 [0,82; 1,67]	0,03 [-0,04; 0,11]	0,4186
Placebo	211	64 (30,3)				
<i>PT: Akute Nierenschaedigung</i>						
Acoramidis	421	52 (12,3)	1,18 [0,74; 1,90]	1,21 [0,71; 2,05]	0,02 [-0,03; 0,07]	0,5144
Placebo	211	22 (10,4)				
<i>PT: Chronische Nierenerkrankung</i>						
Acoramidis	421	16 (3,8)	4,01 [0,93; 17,28]	4,13 [0,94; 18,13]	0,03 [0,01; 0,05]	0,0440
Placebo	211	2 (0,9)				
<i>PT: Haematurie</i>						
Acoramidis	421	18 (4,3)	0,56 [0,29; 1,08]	0,54 [0,27; 1,09]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,0933
Placebo	211	16 (7,6)				
<i>PT: Harnretention</i>						
Acoramidis	421	12 (2,9)	3,01 [0,68; 13,31]	3,07 [0,68; 13,83]	0,02 [0,00; 0,04]	0,1581
Placebo	211	2 (0,9)				
<i>PT: Nierenfunktionsbeeinträchtigung</i>						
Acoramidis	421	37 (8,8)	1,09 [0,63; 1,89]	1,10 [0,60; 2,00]	0,01 [-0,04; 0,05]	0,8802
Placebo	211	17 (8,1)				

ATTRibute-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Acoramidis	421	61 (14,5)	1,05 [0,70; 1,59]	1,06 [0,66; 1,71]	0,01 [-0,05; 0,06]	0,9040
Placebo	211	29 (13,7)				
PT: <i>Anaemie</i>						
Acoramidis	421	37 (8,8)	1,09 [0,63; 1,89]	1,10 [0,60; 2,00]	0,01 [-0,04; 0,05]	0,8802
Placebo	211	17 (8,1)				
PT: <i>Eisenmangelanaemie</i>						
Acoramidis	421	15 (3,6)	0,94 [0,40; 2,18]	0,94 [0,39; 2,25]	0,00 [-0,03; 0,03]	1,0000
Placebo	211	8 (3,8)				
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Acoramidis	421	221 (52,5)	1,13 [0,95; 1,34]	1,27 [0,91; 1,77]	0,06 [-0,02; 0,14]	0,1529
Placebo	211	98 (46,5)				
PT: <i>Abdominalschmerz</i>						
Acoramidis	421	18 (4,3)	1,80 [0,68; 4,79]	1,84 [0,67; 5,03]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,2671
Placebo	211	5 (2,4)				
PT: <i>Bauch aufgetrieben</i>						
Acoramidis	421	14 (3,3)	1,75 [0,58; 5,26]	1,78 [0,58; 5,48]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,4478
Placebo	211	4 (1,9)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATTRibute-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
PT: <i>Diarrhoe</i>						
Acoramidis	421	49 (11,6)	1,53 [0,89; 2,63]	1,61 [0,89; 2,90]	0,04 [-0,01; 0,09]	0,1275
Placebo	211	16 (7,6)				
PT: <i>Dyspepsie</i>						
Acoramidis	421	12 (2,9)	2,00 [0,57; 7,03]	2,03 [0,57; 7,29]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,4066
Placebo	211	3 (1,4)				
PT: <i>Erbrechen</i>						
Acoramidis	421	12 (2,9)	2,00 [0,57; 7,03]	2,03 [0,57; 7,29]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,4066
Placebo	211	3 (1,4)				
PT: <i>Gastrooesophageale Refluxerkrankung</i>						
Acoramidis	421	15 (3,6)	1,07 [0,44; 2,59]	1,08 [0,43; 2,68]	0,00 [-0,03; 0,03]	1,0000
Placebo	211	7 (3,3)				
PT: <i>Leistenbruch</i>						
Acoramidis	421	15 (3,6)	1,25 [0,49; 3,18]	1,26 [0,48; 3,30]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,8148
Placebo	211	6 (2,8)				
PT: <i>Obstipation</i>						
Acoramidis	421	52 (12,3)	0,81 [0,54; 1,22]	0,79 [0,49; 1,27]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,3233
Placebo	211	32 (15,2)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATTRibute-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
<i>PT: Rektalblutung</i>						
Acoramidis	421	10 (2,4)	2,51 [0,55; 11,33]	2,54 [0,55; 11,71]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,3542
Placebo	211	2 (0,9)				
<i>PT: Schmerzen Oberbauch</i>						
Acoramidis	421	23 (5,5)	3,84 [1,17; 12,65]	4,01 [1,19; 13,50]	0,04 [0,01; 0,07]	0,0178
Placebo	211	3 (1,4)				
<i>PT: Übelkeit</i>						
Acoramidis	421	24 (5,7)	1,09 [0,55; 2,19]	1,10 [0,53; 2,29]	0,00 [-0,03; 0,04]	0,8559
Placebo	211	11 (5,2)				
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
Acoramidis	421	182 (43,2)	1,18 [0,96; 1,46]	1,33 [0,94; 1,86]	0,07 [-0,01; 0,15]	0,1226
Placebo	211	77 (36,5)				
<i>PT: Hypoaesthesie</i>						
Acoramidis	421	10 (2,4)	1,25 [0,40; 3,95]	1,26 [0,39; 4,06]	0,00 [-0,02; 0,03]	0,7831
Placebo	211	4 (1,9)				
<i>PT: Kognitive Stoerung</i>						
Acoramidis	421	10 (2,4)	1,25 [0,40; 3,95]	1,26 [0,39; 4,06]	0,00 [-0,02; 0,03]	0,7831
Placebo	211	4 (1,9)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATTRibute-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
<i>PT: Kopfschmerzen</i>						
Acoramidis	421	17 (4,0)	1,07 [0,47; 2,43]	1,07 [0,45; 2,52]	0,00 [-0,03; 0,03]	1,0000
Placebo	211	8 (3,8)				
<i>PT: Paraesthesie</i>						
Acoramidis	421	15 (3,6)	1,88 [0,63; 5,59]	1,91 [0,63; 5,83]	0,02 [-0,01; 0,04]	0,3265
Placebo	211	4 (1,9)				
<i>PT: Periphere Neuropathie</i>						
Acoramidis	421	11 (2,6)	1,38 [0,44; 4,28]	1,39 [0,44; 4,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,7831
Placebo	211	4 (1,9)				
<i>PT: Praesynkope</i>						
Acoramidis	421	15 (3,6)	1,88 [0,63; 5,59]	1,91 [0,63; 5,83]	0,02 [-0,01; 0,04]	0,3265
Placebo	211	4 (1,9)				
<i>PT: Schwindelgefuehl</i>						
Acoramidis	421	46 (10,9)	1,00 [0,62; 1,61]	1,00 [0,59; 1,70]	0,00 [-0,05; 0,05]	1,0000
Placebo	211	23 (10,9)				
<i>PT: Synkope</i>						
Acoramidis	421	21 (5,0)	0,70 [0,37; 1,33]	0,69 [0,35; 1,36]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,2800
Placebo	211	15 (7,1)				

ATTRibute-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
Acoramidis	421	22 (5,2)	1,10 [0,53; 2,29]	1,11 [0,51; 2,39]	0,00 [-0,03; 0,04]	0,8500
Placebo	211	10 (4,7)				
SOC: Gefaesserkrankungen						
Acoramidis	421	88 (20,9)	0,90 [0,66; 1,22]	0,87 [0,59; 1,30]	-0,02 [-0,09; 0,05]	0,5394
Placebo	211	49 (23,2)				
PT: Haematom						
Acoramidis	421	8 (1,9)	0,40 [0,16; 1,00]	0,39 [0,15; 1,00]	-0,03 [-0,06; 0,00]	0,0720
Placebo	211	10 (4,7)				
PT: Hypertonie						
Acoramidis	421	10 (2,4)	2,51 [0,55; 11,33]	2,54 [0,55; 11,71]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,3542
Placebo	211	2 (0,9)				
PT: Hypotonie						
Acoramidis	421	33 (7,8)	1,18 [0,65; 2,16]	1,20 [0,63; 2,29]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,6332
Placebo	211	14 (6,6)				
PT: Orthostasesyndrom						
Acoramidis	421	14 (3,3)	1,00 [0,41; 2,45]	1,00 [0,40; 2,52]	0,00 [-0,03; 0,03]	1,0000
Placebo	211	7 (3,3)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATTRibute-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
SOC: Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Acoramidis	421	54 (12,8)	0,75 [0,51; 1,11]	0,72 [0,45; 1,13]	-0,04 [-0,10; 0,02]	0,1839
Placebo	211	36 (17,1)				
PT: <i>Basalzellkarzinom</i>						
Acoramidis	421	16 (3,8)	0,62 [0,30; 1,26]	0,60 [0,28; 1,28]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,2257
Placebo	211	13 (6,2)				
SOC: Herzerkrankungen						
Acoramidis	421	230 (54,6)	0,80 [0,71; 0,91]	0,56 [0,40; 0,79]	-0,14 [-0,21; -0,06]	0,0011
Placebo	211	144 (68,2)				
PT: <i>Angina pectoris</i>						
Acoramidis	421	10 (2,4)	1,00 [0,35; 2,90]	1,00 [0,34; 2,97]	0,00 [-0,03; 0,03]	1,0000
Placebo	211	5 (2,4)				
PT: <i>Bradykardie</i>						
Acoramidis	421	23 (5,5)	1,28 [0,60; 2,72]	1,30 [0,59; 2,86]	0,01 [-0,02; 0,05]	0,5699
Placebo	211	9 (4,3)				
PT: <i>Herzinsuffizienz</i>						
Acoramidis	421	101 (24,0)	0,61 [0,48; 0,77]	0,49 [0,34; 0,69]	-0,15 [-0,23; -0,08]	0,0001
Placebo	211	83 (39,3)				

ATTRibute-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
<i>PT: Herzinsuffizienz akut</i>						
Acoramidis	421	27 (6,4)	0,80 [0,44; 1,43]	0,78 [0,42; 1,47]	-0,02 [-0,06; 0,03]	0,5076
Placebo	211	17 (8,1)				
<i>PT: Herzinsuffizienz chronisch</i>						
Acoramidis	421	17 (4,0)	0,77 [0,37; 1,62]	0,77 [0,35; 1,66]	-0,01 [-0,05; 0,02]	0,5404
Placebo	211	11 (5,2)				
<i>PT: Stauungsinsuffizienz</i>						
Acoramidis	421	10 (2,4)	0,72 [0,28; 1,85]	0,71 [0,27; 1,89]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,6027
Placebo	211	7 (3,3)				
<i>PT: Tachykardie ventrikulaer</i>						
Acoramidis	421	17 (4,0)	0,61 [0,31; 1,21]	0,59 [0,29; 1,23]	-0,03 [-0,06; 0,01]	0,1729
Placebo	211	14 (6,6)				
<i>PT: Vorhofflattern</i>						
Acoramidis	421	22 (5,2)	1,23 [0,57; 2,61]	1,24 [0,56; 2,74]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,6983
Placebo	211	9 (4,3)				
<i>PT: Vorhofflimmern</i>						
Acoramidis	421	70 (16,6)	0,76 [0,55; 1,06]	0,72 [0,47; 1,08]	-0,05 [-0,12; 0,01]	0,1272
Placebo	211	46 (21,8)				

ATTRibute-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Acoramidis	421	246 (58,4)	1,06 [0,92; 1,23]	1,15 [0,82; 1,61]	0,03 [-0,05; 0,12]	0,4430
Placebo	211	116 (55,0)				
<i>PT: Bronchitis</i>						
Acoramidis	421	14 (3,3)	1,40 [0,51; 3,84]	1,42 [0,50; 3,99]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,6257
Placebo	211	5 (2,4)				
<i>PT: COVID-19</i>						
Acoramidis	421	89 (21,1)	1,49 [1,02; 2,17]	1,62 [1,03; 2,54]	0,07 [0,01; 0,13]	0,0402
Placebo	211	30 (14,2)				
<i>PT: Harnwegsinfektion</i>						
Acoramidis	421	51 (12,1)	0,91 [0,59; 1,40]	0,90 [0,55; 1,48]	-0,01 [-0,07; 0,04]	0,7028
Placebo	211	28 (13,3)				
<i>PT: Herpes zoster</i>						
Acoramidis	421	12 (2,9)	1,50 [0,49; 4,61]	1,52 [0,48; 4,77]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,5967
Placebo	211	4 (1,9)				
<i>PT: Infektion der oberen Atemwege</i>						
Acoramidis	421	24 (5,7)	1,00 [0,51; 1,96]	1,00 [0,49; 2,05]	0,00 [-0,04; 0,04]	1,0000
Placebo	211	12 (5,7)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATTRibute-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
<i>PT: Infektion der unteren Atemwege</i>						
Acoramidis	421	20 (4,8)	1,00 [0,48; 2,10]	1,00 [0,46; 2,18]	0,00 [-0,04; 0,04]	1,0000
Placebo	211	10 (4,7)				
<i>PT: Nasopharyngitis</i>						
Acoramidis	421	21 (5,0)	0,96 [0,47; 1,95]	0,95 [0,45; 2,02]	0,00 [-0,04; 0,03]	1,0000
Placebo	211	11 (5,2)				
<i>PT: Pneumonie</i>						
Acoramidis	421	16 (3,8)	0,57 [0,29; 1,15]	0,56 [0,27; 1,16]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,1174
Placebo	211	14 (6,6)				
<i>PT: Zahninfektion</i>						
Acoramidis	421	11 (2,6)	5,51 [0,72; 42,42]	5,63 [0,72; 43,93]	0,02 [0,00; 0,04]	0,0700
Placebo	211	1 (0,5)				
<i>PT: Zellulitis</i>						
Acoramidis	421	19 (4,5)	0,95 [0,45; 2,01]	0,95 [0,43; 2,08]	0,00 [-0,04; 0,03]	1,0000
Placebo	211	10 (4,7)				
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen						
Acoramidis	421	11 (2,6)	0,55 [0,24; 1,28]	0,54 [0,23; 1,29]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,1651
Placebo	211	10 (4,7)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATTRibute-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
SOC: Psychiatrische Erkrankungen						
Acoramidis	421	57 (13,5)	0,73 [0,50; 1,06]	0,69 [0,44; 1,08]	-0,05 [-0,11; 0,01]	0,1262
Placebo	211	39 (18,5)				
PT: <i>Depression</i>						
Acoramidis	421	13 (3,1)	0,72 [0,31; 1,67]	0,72 [0,30; 1,70]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,4922
Placebo	211	9 (4,3)				
PT: <i>Schlaflosigkeit</i>						
Acoramidis	421	20 (4,8)	0,63 [0,33; 1,18]	0,61 [0,31; 1,20]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,1500
Placebo	211	16 (7,6)				
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Acoramidis	421	184 (43,7)	1,11 [0,91; 1,36]	1,20 [0,85; 1,68]	0,04 [-0,04; 0,12]	0,3066
Placebo	211	83 (39,3)				
PT: <i>Arthralgie</i>						
Acoramidis	421	48 (11,4)	1,05 [0,65; 1,67]	1,05 [0,62; 1,78]	0,01 [-0,05; 0,06]	0,8945
Placebo	211	23 (10,9)				
PT: <i>Bursitis</i>						
Acoramidis	421	10 (2,4)	0,84 [0,31; 2,27]	0,83 [0,30; 2,32]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,7899
Placebo	211	6 (2,8)				

ATTRibute-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
<i>PT: Muskelspasmen</i>						
Acoramidis	421	34 (8,1)	1,14 [0,63; 2,04]	1,15 [0,61; 2,16]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,7535
Placebo	211	15 (7,1)				
<i>PT: Osteoarthritis</i>						
Acoramidis	421	12 (2,9)	0,50 [0,23; 1,10]	0,49 [0,21; 1,10]	-0,03 [-0,06; 0,01]	0,1199
Placebo	211	12 (5,7)				
<i>PT: Rueckenschmerzen</i>						
Acoramidis	421	39 (9,3)	1,40 [0,78; 2,51]	1,44 [0,76; 2,71]	0,03 [-0,02; 0,07]	0,2899
Placebo	211	14 (6,6)				
<i>PT: Schmerz in einer Extremitaet</i>						
Acoramidis	421	30 (7,1)	1,37 [0,70; 2,67]	1,40 [0,68; 2,84]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,3967
Placebo	211	11 (5,2)				
SOC: Stoffwechsel- und Ernahrungsstoerungen						
Acoramidis	421	149 (35,4)	0,88 [0,71; 1,08]	0,81 [0,58; 1,14]	-0,05 [-0,13; 0,03]	0,2562
Placebo	211	85 (40,3)				
<i>PT: Appetit vermindert</i>						
Acoramidis	421	19 (4,5)	0,87 [0,42; 1,79]	0,86 [0,40; 1,84]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,6950
Placebo	211	11 (5,2)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATTRibute-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
PT: <i>Dehydration</i>						
Acoramidis	421	11 (2,6)	0,79 [0,31; 2,00]	0,78 [0,30; 2,05]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,6184
Placebo	211	7 (3,3)				
PT: <i>Gicht</i>						
Acoramidis	421	47 (11,2)	1,39 [0,82; 2,35]	1,43 [0,80; 2,56]	0,03 [-0,02; 0,08]	0,2639
Placebo	211	17 (8,1)				
PT: <i>Hyperkaliaemie</i>						
Acoramidis	421	16 (3,8)	0,80 [0,37; 1,74]	0,79 [0,35; 1,78]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,6715
Placebo	211	10 (4,7)				
PT: <i>Hyperurikaemie</i>						
Acoramidis	421	12 (2,9)	1,50 [0,49; 4,61]	1,52 [0,48; 4,77]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,5967
Placebo	211	4 (1,9)				
PT: <i>Hypervolaemie</i>						
Acoramidis	421	23 (5,5)	0,64 [0,35; 1,16]	0,62 [0,33; 1,18]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,1700
Placebo	211	18 (8,5)				
PT: <i>Hypokaliaemie</i>						
Acoramidis	421	22 (5,2)	0,92 [0,46; 1,82]	0,91 [0,44; 1,89]	0,00 [-0,04; 0,03]	0,8523
Placebo	211	12 (5,7)				

ATTRibute-CM, Sicherheits-population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
SOC: Untersuchungen						
Acoramidis	421	127 (30,2)	0,94 [0,73; 1,19]	0,91 [0,64; 1,30]	-0,02 [-0,10; 0,06]	0,6481
Placebo	211	68 (32,2)				
PT: <i>Albumin/Creatinin Quotient im Urin erhoeht</i>						
Acoramidis	421	11 (2,6)	1,10 [0,39; 3,13]	1,11 [0,38; 3,22]	0,00 [-0,02; 0,03]	1,0000
Placebo	211	5 (2,4)				
PT: <i>Gewicht erniedrigt</i>						
Acoramidis	421	16 (3,8)	0,62 [0,30; 1,26]	0,60 [0,28; 1,28]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,2257
Placebo	211	13 (6,2)				
PT: <i>Kreatinin im Blut erhoeht</i>						
Acoramidis	421	26 (6,2)	3,26 [1,15; 9,21]	3,41 [1,17; 9,89]	0,04 [0,01; 0,07]	0,0167
Placebo	211	4 (1,9)				
PT: <i>Kreatinphosphokinase im Blut erhoeht</i>						
Acoramidis	421	11 (2,6)	1,38 [0,44; 4,28]	1,39 [0,44; 4,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,7831
Placebo	211	4 (1,9)				
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Acoramidis	421	137 (32,5)	0,85 [0,68; 1,06]	0,77 [0,55; 1,09]	-0,06 [-0,14; 0,02]	0,1561
Placebo	211	81 (38,4)				

ATTRibute-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
<i>PT: Hauteinriss</i>						
Acoramidis	421	13 (3,1)	0,59 [0,27; 1,30]	0,58 [0,26; 1,32]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,1921
Placebo	211	11 (5,2)				
<i>PT: Kontusion</i>						
Acoramidis	421	16 (3,8)	0,80 [0,37; 1,74]	0,79 [0,35; 1,78]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,6715
Placebo	211	10 (4,7)				
<i>PT: Rippenfraktur</i>						
Acoramidis	421	10 (2,4)	2,51 [0,55; 11,33]	2,54 [0,55; 11,71]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,3542
Placebo	211	2 (0,9)				
<i>PT: Sturz</i>						
Acoramidis	421	67 (15,9)	0,86 [0,60; 1,23]	0,83 [0,54; 1,29]	-0,03 [-0,09; 0,04]	0,4305
Placebo	211	39 (18,5)				
<i>PT: Verletzung der Gliedmassen</i>						
Acoramidis	421	16 (3,8)	0,80 [0,37; 1,74]	0,79 [0,35; 1,78]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,6715
Placebo	211	10 (4,7)				
<p><i>a: RR, OR und RD wurden unstratifiziert aus einer Vierfeldertafel berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde mittels Fisher's Exakt-Test berechnet.</i></p>						
<p>N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class</p>						

Hinsichtlich der häufigen **UE nach SOC und PT** für UE jeglichen Schweregrades (für UE, die bei mindestens 10% bzw. 10 Patienten in einem Studienarm auftraten), die in Tabelle 4-103 dargestellt, ergeben sich folgende statistisch signifikante Unterschiede:

- Für die SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Nur für die dazugehörige PT *Periphere Schwellung* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Acoramidis (RR [95%-KI]: 0,25 [0,10; 0,61]; p=0,0017)
- Für die SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Nur für die dazugehörigen PT *Dyspnoe* und PT: *Pleuraerguss* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Acoramidis (RR [95%-KI]: 0,65 [0,45; 0,95]; p=0,0312 bzw. RR [95%-KI]:0,42 [0,19; 0,93]; p=0,0443),
- Für die SOC *Herzkrankungen* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Acoramidis (RR [95%-KI]: 0,80[0,71; 0,91]; p=0,0011). Für die dazugehörige PT *Herzinsuffizienz* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Acoramidis (RR [95%-KI]: 0,61 [0,48; 0,77]; p=0,0001)
- Für die SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Nur für die dazugehörige PT *Chronische Nierenerkrankung* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Acoramidis (RR [95%-KI]: 4,01 [0,93; 17,28]; p=0,0440)
- Für die SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Nur für die dazugehörige PT *Schmerzen Oberbauch* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Acoramidis (RR [95%-KI]: 3,84 [1,17; 12,65]; p=0,0178)
- Für die SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Nur für die dazugehörige PT *COVID-19* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Acoramidis (RR [95%-KI]: 1,49 [1,02; 2,17]; p=0,0402)
- Für die SOC *Untersuchungen* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Nur für die dazugehörige PT *Kreatinin im Blut erhöht* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Acoramidis (RR [95%-KI]:3,26 [1,15; 9,21]; p=0,0167),

Tabelle 4-104: Schwere UE nach SOC und PT (schwere UE, die bei mindestens 5% bzw. mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auftraten in einem Studienarm auftraten)

ATTRIBUTE-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Acoramidis	421	13 (3,1)	0,81 [0,34; 1,93]	0,81 [0,33; 1,98]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,6432
Placebo	211	8 (3,8)				
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Acoramidis	421	17 (4,0)	1,22 [0,51; 2,89]	1,23 [0,50; 3,00]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,8260
Placebo	211	7 (3,3)				
PT: Akute Nierenschädigung						
Acoramidis	421	11 (2,6)	1,10 [0,39; 3,13]	1,11 [0,38; 3,22]	0,00 [-0,02; 0,03]	1,0000
Placebo	211	5 (2,4)				
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Acoramidis	421	18 (4,3)	1,50 [0,61; 3,73]	1,53 [0,60; 3,90]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,5088
Placebo	211	6 (2,8)				
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
Acoramidis	421	19 (4,5)	1,19 [0,53; 2,67]	1,20 [0,52; 2,79]	0,01 [-0,03; 0,04]	0,8353
Placebo	211	8 (3,8)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATTRibute-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
SOC: Gefaesserkrankungen						
Acoramidis	421	10 (2,4)	1,25 [0,40; 3,95]	1,26 [0,39; 4,06]	0,00 [-0,02; 0,03]	0,7831
Placebo	211	4 (1,9)				
SOC: Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Acoramidis	421	13 (3,1)	0,65 [0,29; 1,46]	0,64 [0,28; 1,49]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,3674
Placebo	211	10 (4,7)				
SOC: Herzerkrankungen						
Acoramidis	421	72 (17,1)	0,63 [0,47; 0,86]	0,56 [0,38; 0,83]	-0,10 [-0,17; -0,03]	0,0046
Placebo	211	57 (27,0)				
PT: Herzinsuffizienz						
Acoramidis	421	32 (7,6)	0,59 [0,37; 0,96]	0,56 [0,33; 0,96]	-0,05 [-0,10; 0,00]	0,0420
Placebo	211	27 (12,8)				
PT: Herzinsuffizienz akut						
Acoramidis	421	11 (2,6)	1,38 [0,44; 4,28]	1,39 [0,44; 4,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,7831
Placebo	211	4 (1,9)				
SOC: Infektionen und parasitaere Erkrankungen						
Acoramidis	421	31 (7,4)	0,71 [0,42; 1,19]	0,68 [0,38; 1,21]	-0,03 [-0,08; 0,02]	0,2232
Placebo	211	22 (10,4)				

ATTRibute-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Acoramidis	421	14 (3,3)	1,17 [0,46; 3,00]	1,18 [0,45; 3,10]	0,00 [-0,02; 0,03]	0,8148
Placebo	211	6 (2,8)				
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Acoramidis	421	11 (2,6)	1,84 [0,52; 6,52]	1,86 [0,51; 6,74]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,4050
Placebo	211	3 (1,4)				
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Acoramidis	421	17 (4,0)	0,77 [0,37; 1,62]	0,77 [0,35; 1,66]	-0,01 [-0,05; 0,02]	0,5404
Placebo	211	11 (5,2)				
<p><i>a: RR, OR und RD wurden unstratifiziert aus einer Vierfeldertafel berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde mittels Fisher's Exakt-Test berechnet.</i></p>						
<p>N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class</p>						

Tabelle 4-105: SUE nach SOC und PT (SUE, die bei mindestens 5% bzw. mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auftraten in einem Studienarm auftraten)

ATTRibute-CM, Sicherheits- population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Acoramidis	421	15 (3,6)	0,68 [0,32; 1,46]	0,67 [0,30; 1,49]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,3956
Placebo	211	11 (5,2)				
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Acoramidis	421	18 (4,3)	1,00 [0,46; 2,19]	1,00 [0,44; 2,27]	0,00 [-0,03; 0,03]	1,0000
Placebo	211	9 (4,3)				
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Acoramidis	421	30 (7,1)	1,37 [0,70; 2,67]	1,40 [0,68; 2,84]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,3967
Placebo	211	11 (5,2)				
PT: Akute Nierenschädigung						
Acoramidis	421	21 (5,0)	1,32 [0,59; 2,92]	1,33 [0,58; 3,06]	0,01 [-0,02; 0,05]	0,5522
Placebo	211	8 (3,8)				
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Acoramidis	421	34 (8,1)	1,07 [0,60; 1,88]	1,07 [0,58; 1,99]	0,00 [-0,04; 0,05]	0,8771
Placebo	211	16 (7,6)				

ATTRibute-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
Acoramidis	421	32 (7,6)	1,23 [0,66; 2,30]	1,25 [0,64; 2,44]	0,01 [-0,03; 0,06]	0,6231
Placebo	211	13 (6,2)				
SOC: Gefaesserkrankungen						
Acoramidis	421	14 (3,3)	0,88 [0,37; 2,06]	0,87 [0,36; 2,11]	0,00 [-0,04; 0,03]	0,8190
Placebo	211	8 (3,8)				
SOC: Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Acoramidis	421	16 (3,8)	0,80 [0,37; 1,74]	0,79 [0,35; 1,78]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,6715
Placebo	211	10 (4,7)				
SOC: Herzerkrankungen						
Acoramidis	421	117 (27,8)	0,71 [0,56; 0,89]	0,59 [0,42; 0,84]	-0,12 [-0,19; -0,04]	0,0037
Placebo	211	83 (39,3)				
PT: Bradykardie						
Acoramidis	421	11 (2,6)	2,76 [0,62; 12,32]	2,80 [0,62; 12,77]	0,02 [0,00; 0,04]	0,2372
Placebo	211	2 (0,9)				
PT: Herzinsuffizienz						
Acoramidis	421	45 (10,7)	0,58 [0,39; 0,86]	0,53 [0,33; 0,84]	-0,08 [-0,14; -0,02]	0,0088
Placebo	211	39 (18,5)				

ATTRibute-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
<i>PT: Herzinsuffizienz akut</i>						
Acoramidis	421	21 (5,0)	0,75 [0,39; 1,45]	0,74 [0,37; 1,48]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,4609
Placebo	211	14 (6,6)				
<i>PT: Vorhofflimmern</i>						
Acoramidis	421	19 (4,5)	0,63 [0,33; 1,22]	0,62 [0,31; 1,24]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,1920
Placebo	211	15 (7,1)				
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Acoramidis	421	62 (14,7)	0,84 [0,58; 1,22]	0,81 [0,52; 1,27]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,3560
Placebo	211	37 (17,5)				
<i>PT: Pneumonie</i>						
Acoramidis	421	12 (2,9)	1,00 [0,38; 2,63]	1,00 [0,37; 2,71]	0,00 [-0,03; 0,03]	1,0000
Placebo	211	6 (2,8)				
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Acoramidis	421	14 (3,3)	0,58 [0,28; 1,24]	0,57 [0,26; 1,26]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,2015
Placebo	211	12 (5,7)				
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Acoramidis	421	11 (2,6)	0,69 [0,28; 1,69]	0,68 [0,27; 1,72]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,4612
Placebo	211	8 (3,8)				

ATTRibute-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo			
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Acoramidis	421	41 (9,7)	1,28 [0,74; 2,23]	1,31 [0,72; 2,40]	0,02 [-0,02; 0,07]	0,4618
Placebo	211	16 (7,6)				
PT: Sturz						
Acoramidis	421	13 (3,1)	3,26 [0,74; 14,30]	3,33 [0,74; 14,89]	0,02 [0,00; 0,04]	0,1627
Placebo	211	2 (0,9)				
<p>a: RR, OR und RD wurden unstratifiziert aus einer Vierfeldertafel berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.</p> <p>b: Der p-Wert wurde mittels Fisher's Exakt-Test berechnet.</p>						
<p>N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class</p>						

Hinsichtlich der UE nach SOC und PT für die schweren UE und die SUE (für schwere UE und SUE, die bei mindestens 5% bzw. mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auftraten in einem Studienarm auftraten), die jeweils in Tabelle 4-104 und Tabelle 4-105 dargestellt sind, ergeben sich folgende statistisch signifikante Unterschiede:

- Für die **schweren UE** besteht für die SOC *Herzerkrankungen* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Acoramidis (RR [95%-KI]: 0,63 [0,47; 0,86]; p=0,0046). Für die dazugehörige PT *Herzinsuffizienz* zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Acoramidis (RR [95%-KI]: 0,59 [0,37; 0,96]; p=0,0420).
- Für die **SUE** besteht für die SOC *Herzerkrankungen* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Acoramidis (RR [95%-KI]: 0,71 [0,56; 0,89]; p=0,0037). Für die dazugehörige PT *Herzinsuffizienz* zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Acoramidis (RR [95%-KI]: 0,58 [0,39; 0,86]; p=0,0088).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung nur eine direkt vergleichende RCT (ATTRIBUTE-CM) vorliegt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie ATTRIBUTE-CM vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

¹⁶ unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Subgruppenanalysen für die Studie ATTRIBUTE-CM werden für die Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskulär-bedingte Mortalität, Gesamthospitalisierungen, kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung, 6MWT, EQ-5D VAS, KCCQ-OSS und die UE dargestellt. Für die supportiven zusätzlichen Endpunkte (Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen, TTR-Level und NT-proBNP-Level und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz) werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Zudem werden Subgruppenanalysen für die jeweiligen Endpunkte ausschließlich anhand der maßgeblichen Analyse durchgeführt.

Subgruppenanalysen wurden dann durchgeführt, wenn aus jeder Subgruppenausprägung mindestens 10 Patienten und zusätzlich mindestens 10 Ereignisse in mindestens einer der Subgruppenausprägungen für binäre Endpunkte und Sicherheitsendpunkte in die Analyse eingehen. Für die Sicherheitsendpunkte gilt für die UE nach SOC und PT zusätzlich, dass diese nur dargestellt werden müssen, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

Tabelle 4-106 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Land	ATTR-CM Genotyp	NT- proBNP	eGFR	NYHA- Klasse
Studie ATTRibute-CM							
Gesamtmortalität							
Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und CMAD zählen als Ereignis)	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und CMAD zählen <u>nicht</u> als Ereignis)	○	○	○	○	○	○	○
Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und CMAD zählen als Ereignis)	●	○	●	●	●	●	●
Zeit von Randomisierung zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und CMAD zählen <u>nicht</u> als Ereignis)	○	○	○	○	○	○	○
Kardiovaskulär-bedingte Mortalität							
Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und CMAD zählen als Ereignis)	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und CMAD zählen <u>nicht</u> als Ereignis)	○	○	○	○	○	○	○
Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod (Herztransplantation und CMAD zählen als Ereignis)	○	○	○	○	○	○	○
Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod (Herztransplantation und CMAD zählen <u>nicht</u> als Ereignis)	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Land	ATTR-CM Genotyp	NT- proBNP	eGFR	NYHA- Klasse
Studie ATTRibute-CM							
Gesamthospitalisierungen							
Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten	○	○	○	○	○	○	○
Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten	○	○	○	○	○	○	○
Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen							
Anteil der Patienten mit mindestens einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten	○	○	○	○	○	○	○
Zeit von Randomisierung bis zur ersten kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten	○	○	○	○	○	○	○
Jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen	●	○	●	●	●	●	●
6MWT							
Veränderung der Belastbarkeit im 6MWT von Baseline bis zu Monat 30	●	○	●	●	●	●	●
EQ-5D VAS							
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Land	ATTR-CM Genotyp	NT- proBNP	eGFR	NYHA- Klasse
Studie ATTRibute-CM							
Veränderung in der EQ-5D VAS von Baseline bis zu Monat 30	○	○	○	○	○	○	○
KCCQ-OSS							
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des KCCQ-OSS um ≥15 Punkte von Baseline zu Monat 30	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥15 Punkte von Baseline zu Monat 30	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung im KCCQ- OSS von Baseline bis zu Monat 30	●	○	●	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse							
Anteil der Patienten mit mindestens einem UE	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit mindestens einem nicht- schweren UE	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einem Todesfall aufgrund von UE	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund von UE	○	○	○	○	○	○	○
Häufige UE nach SOC und PT mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied in der Gesamtpopulation							
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>							
PT: COVID-19	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie ATTRibute-CM	Alter	Geschlecht	Land	ATTR-CM Genotyp	NT- proBNP	eGFR	NYHA- Klasse
<i>Herzerkrankungen</i>							
SOC: Herzerkrankungen	○	○	○	○	○	○	○
PT: Herzinsuffizienz	○	○	○	○	○	○	○
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>							
PT: Chronische Nierenerkrankung	○	○	○	○	○	○	○
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>							
PT: Schmerzen Oberbauch	○	○	○	○	○	○	○
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>							
PT: Dyspnoe	○	○	○	○	○	○	○
PT: Pleuraerguss	○	○	○	○	○	○	○
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>							
PT: Periphere Schwellung	○	○	○	○	○	○	○
<i>Untersuchungen</i>							
PT: Kreatinin im Blut erhöht	○	○	○	○	○	○	○
Häufige schwere UE nach SOC und PT mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied in der Gesamtpopulation							
<i>Herzerkrankungen</i>							
SOC: Herzerkrankungen	○	○	○	○	○	○	○
PT: Herzinsuffizienz	○	○	○	○	○	○	○
Häufige SUE nach SOC und PT mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied in der Gesamtpopulation							
<i>Herzerkrankungen</i>							
SOC: Herzerkrankungen	○	○	○	○	○	○	○
PT: Herzinsuffizienz	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Land	ATTR-CM Genotyp	NT- proBNP	eGFR	NYHA- Klasse
Studie ATTRibute-CM							
6MWT: 6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test); CMAD mechanische Kreislaufunterstützung (Cardiac Mechanical Assist Device); CV: kardiovaskulär-bedingt; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; OSS: Overall Summary Score; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala							

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-107 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-107: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ATTRibute-CM

Endpunkt	Alter	Ge- schlecht	Land	ATTR- CM Genotyp	NT- proBNP	eGFR	NYHA- Klasse
Studie ATTRibute-CM							
Gesamtmortalität							
Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und CMAD zählen als Ereignis)	0,0894	0,8946	0,4854	0,3214	0,6250	0,6015	0,2364
Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und CMAD zählen <u>nicht</u> als Ereignis)	0,1556	0,7462	0,3851	0,4508	0,4257	0,7136	0,2988
Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und CMAD zählen als Ereignis)	0,0599	0,8957	0,5885	0,3209	0,6894	0,8895	0,3848
Zeit von Randomisierung zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und CMAD zählen <u>nicht</u> als Ereignis)	0,1030	0,7297	0,4848	0,4119	0,5071	0,9995	0,4516
Kardiovaskulär-bedingte Mortalität							
Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und CMAD zählen als Ereignis)	0,7217	0,6451	0,3041	0,2759	0,9349	0,5838	0,5722

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie ATTRibute-CM	Alter	Ge- schlecht	Land	ATTR- CM Genotyp	NT- proBNP	eGFR	NYHA- Klasse
Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und CMAD zählen <u>nicht</u> als Ereignis)	0,9401	0,7974	0,2308	0,3869	0,6620	0,7027	0,6915
Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod (Herztransplantation und CMAD zählen als Ereignis)	0,4658	0,7472	0,4185	0,2986	0,9348	0,8119	0,6798
Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod (Herztransplantation und CMAD zählen <u>nicht</u> als Ereignis)	0,6418	0,9290	0,3318	0,3899	0,6812	0,9379	0,7860
Gesamthospitalisierungen							
Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten)	0,0957	0,8150	0,0569	0,2134	0,4974	0,5982	0,8679
Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten)	0,0091	0,5771	0,2635	0,0198	0,1749	0,4030	0,8467
Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen							
Anteil der Patienten mit mindestens einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten	0,6880	0,5940	0,6144	0,5138	0,8687	0,5324	0,3981
Zeit von Randomisierung bis zur ersten kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten	0,1945	0,6753	0,8013	0,2214	0,5871	0,2687	0,5039
Jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen	0,0235	0,1273	0,8961	0,0183	0,2188	0,1004	0,1504

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie ATTRibute-CM	Alter	Ge- schlecht	Land	ATTR- CM Genotyp	NT- proBNP	eGFR	NYHA- Klasse
6MWT							
Veränderung der Belastbarkeit im 6MWT von Baseline bis zu Monat 30	0,3544	0,8730	0,2153	0,1231	0,4602	0,5489	0,4529
EQ-5D VAS							
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30	0,0804	0,8102	0,4042	0,5266	0,6350	0,022	0,1597
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30	0,6378	NB	0,4302	0,8884	0,9663	0,0761	0,5126
Veränderung in der EQ-5D VAS von Baseline bis zu Monat 30	0,418	0,8379	0,7800	0,2611	0,3028	0,0583	0,8948
KCCQ-OSS							
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des KCCQ-OSS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30	0,1203	0,2331	0,9068	0,6132	0,7209	0,1994	0,1664
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30	0,8273	0,5951	0,0639	0,6376	0,2473	0,6893	0,2427
Veränderung im KCCQ-OSS von Baseline bis zu Monat 30	0,1678	0,4486	0,9918	0,1108	0,7064	0,4085	0,5152
Unerwünschte Ereignisse							
Anteil der Patienten mit mindestens einem UE	0,4655	0,2555	0,3456	0,3321	0,7506	0,0779	0,3984
Anteil der Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UE	0,3097	0,1209	0,5548	0,3601	0,5691	0,8708	0,2706

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie ATTRibute-CM	Alter	Ge- schlecht	Land	ATTR- CM Genotyp	NT- proBNP	eGFR	NYHA- Klasse
Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE	0,6543	0,1493	0,8728	0,0867	0,4310	0,2084	0,6384
Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE	0,8817	0,5888	0,1061	0,2878	0,3089	0,4177	0,8241
Anteil der Patienten mit einem Todesfall aufgrund von UE	0,9422	0,2615	0,8859	0,7557	0,6265	0,4606	0,1891
Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund von UE	0,0186	0,1787	0,9173	0,5807	0,7617	0,6501	0,5403
Häufige UE nach SOC und PT mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied in der Gesamtpopulation							
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>							
PT: COVID-19	0,8814	0,5000	0,2144	0,9782	0,2086	0,8674	0,5925
<i>Herzerkrankungen</i>							
SOC: Herzerkrankungen	0,6294	0,3578	0,6878	0,5895	0,5405	0,6975	0,7612
PT: Herzinsuffizienz	0,6311	0,3676	0,3009	0,8486	0,6674	0,5120	0,2193
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>							
PT: Chronische Nierenerkrankung	0,1911	0,7481	0,8205	0,8407	0,8626	0,4657	0,7682
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>							
PT: Schmerzen Oberbauch	0,5164	0,5471	0,8869	0,9784	0,2422	0,829	0,4100
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>							
PT: Dyspnoe	0,9965	0,6992	0,3216	0,0922	0,0355	0,3122	0,2531
PT: Pleuraerguss	0,5770	0,8349	0,8986	0,2224	0,3792	0,8240	0,2945
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>							
PT: Periphere Schwellung	0,2005	0,7970	0,8740	0,9815	0,4305	0,7256	0,8630
<i>Untersuchungen</i>							
PT: Kreatinin im Blut erhöht	0,4093	0,9197	0,8122	0,9036	0,6540	0,1228	0,9949

Endpunkt Studie ATTRibute-CM	Alter	Ge- schlecht	Land	ATTR- CM Genotyp	NT- proBNP	eGFR	NYHA- Klasse
Häufige schwere UE nach SOC und PT mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied in der Gesamtpopulation							
<i>Herzerkrankungen</i>							
SOC: Herzerkrankungen	0,7908	0,0875	0,3910	0,1537	0,2565	0,619	0,5546
PT: Herzinsuffizienz	0,7668	0,1397	0,4533	0,0711	0,8152	0,8655	0,6213
Häufige SUE nach SOC und PT mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied in der Gesamtpopulation							
<i>Herzerkrankungen</i>							
SOC: Herzerkrankungen	0,3995	0,6584	0,6629	0,2544	0,6741	0,4525	0,7654
PT: Herzinsuffizienz	0,4599	0,2443	0,0738	0,2717	0,6569	0,8866	0,4106
6MWT: 6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test); CMAD mechanische Kreislaufunterstützung (Cardiac Mechanical Assist Device); CV: kardiovaskulär-bedingt; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; OSS: Overall Summary Score; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala							

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität

Für die maßgeblichen Analysen des Endpunkts Gesamtmortalität traten für keine der analysierten Subgruppen ein Interaktions-p-Wert von $<0,05$ auf. Für diesen Endpunkt wird nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.2 Kardiovaskulär-bedingte Mortalität

Für die maßgeblichen Analysen des Endpunkts kardiovaskulär-bedingte Mortalität traten für keine der analysierten Subgruppen ein Interaktions-p-Wert von $<0,05$ auf. Für diesen Endpunkt wird nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.3 Gesamthospitalisierungen

Tabelle 4-108: Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten – Subgruppe Alter

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo		Interaktions-p-Wert	
Behandlung	N	n (%)	Ereignisrate ^a	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d		
Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten (ohne EOCI)								
Subgruppenausprägung: Alter (Jahre)								
<78								
Acoramidis	202	97 (48,0)	28,4	891 [713; NB]	0,61 [0,44; 0,84]	0,0023	0,0091	
Placebo	104	66 (63,5)	45,1	546 [369; 775]				
≥78								
Acoramidis	219	115 (52,5)	37,8	668 [500; 875]	1,11 [0,81; 1,52]	0,7936		
Placebo	107	61 (57,0)	36,1	734 [638; 884]				
<p><i>a: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko</i> <i>b: Die mediane Ereigniszeit wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzer berechnet</i> <i>c: Das HR wurde mittels Cox-Regressionsmodell berechnet, mit Behandlung und Baseline-Wert des 6-Minuten-Gehtest als Kovariablen und stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i> <i>d: Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i></p>								
EOCI: Events of Clinical Interest; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; NB: nicht berechenbar								

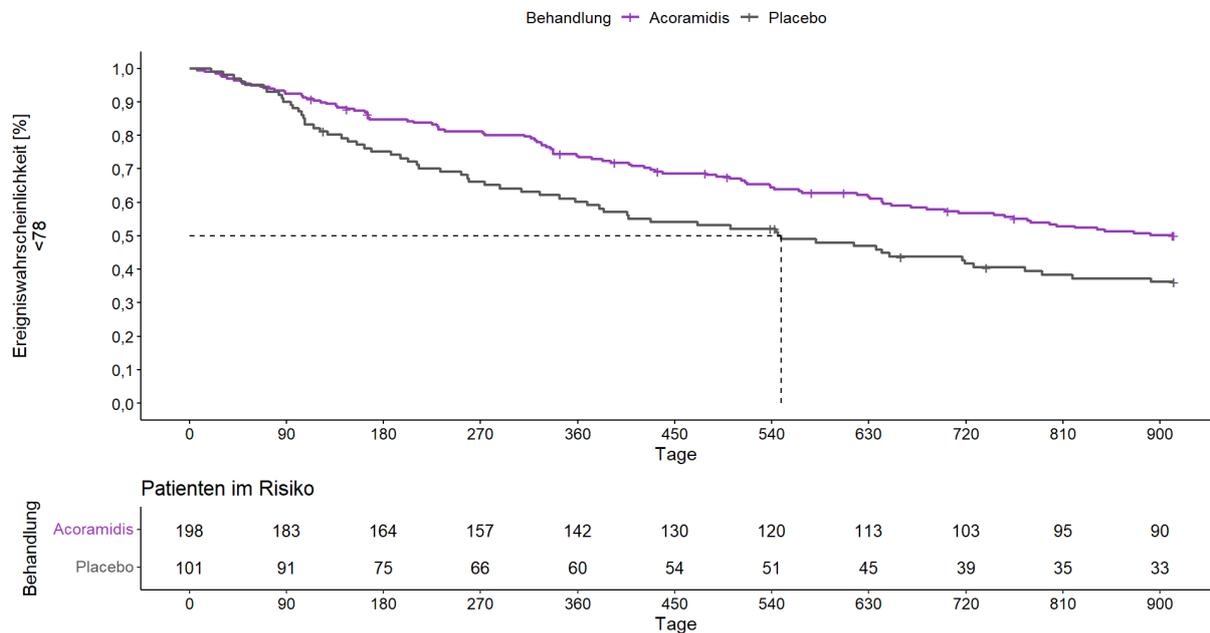


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten – Subgruppe Alter: <78 Jahre

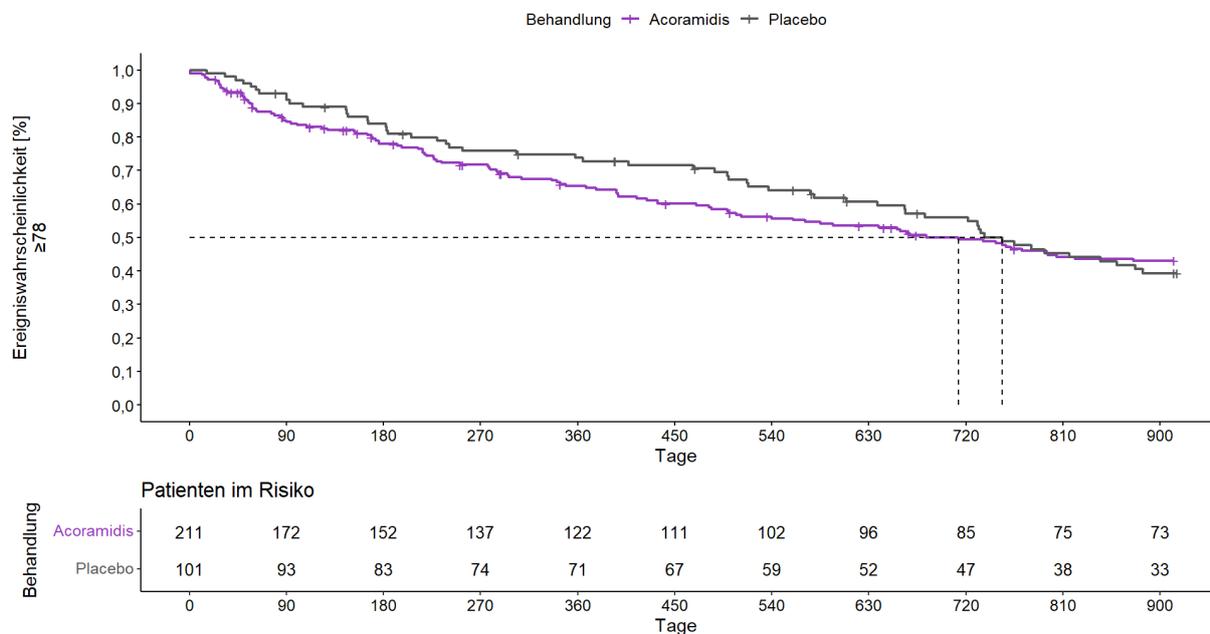


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten – Subgruppe Alter: ≥78 Jahre

Tabelle 4-109: Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten – Subgruppe ATTR-CM Genotyp

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate					Acoramidis vs. Placebo		Interaktions-p-Wert	
Behandlung	N	n (%)	Ereignis-rate ^a	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d		
Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten								
Subgruppenausprägung: ATTR-CM-Genotyp								
ATTRh-CM								
Acoramidis	41	22 (53,7)	33,7	804 [639; NB]	0,37 [0,18; 0,75]	0,0028	0,0198	
Placebo	20	16 (80,0)	75,0	312 [184; 722]				
ATTRwt-CM								
Acoramidis	380	190 (50,0)	32,7	772 [643; NB]	0,90 [0,71; 1,14]	0,2467		
Placebo	191	111 (58,1)	37,8	719 [581; 819]				
<p><i>a: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko</i></p> <p><i>b: Die mediane Ereigniszeit wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzer berechnet</i></p> <p><i>c: Das HR wurde mittels Cox-Regressionsmodell berechnet, mit Behandlung und Baseline-Wert des 6-Minuten-Gehtest als Kovariablen und stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i></p> <p><i>d: Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.</i></p>								
ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; ATTRh-CM: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; ATTRwt: Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; NB: nicht berechenbar								

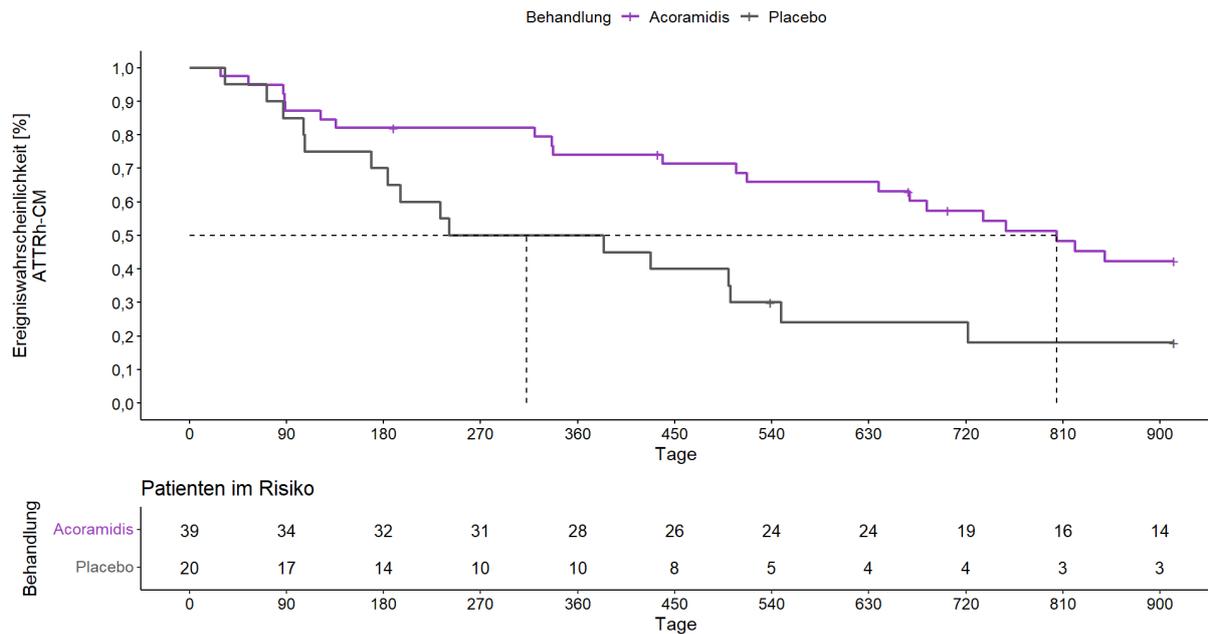


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten – Subgruppe ATTR-CM Genotyp: ATTRh-CM

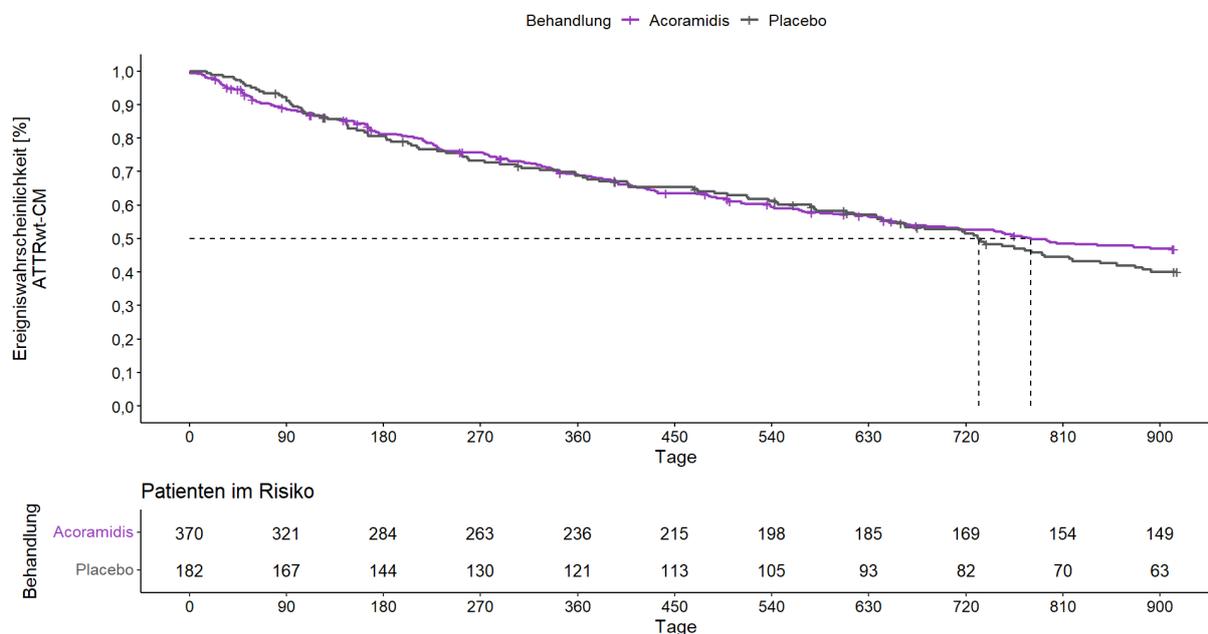


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten – Subgruppe ATTR-CM Genotyp: ATTRwt-CM

Für die **Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache** zeigt sich ein signifikanter Interaktionswert für die Subgruppen Alter und ATTR-CM Genotyp. Für die Subgruppe **Alter** sind die Effekte entgegengesetzt. Im Gegensatz zu Patienten im Alter von <78 und der Gesamtpopulation, zeigt sich für die Patienten im Alter ≥ 78 Jahren ein numerischer Vorteil für die Kontrolle, welcher jedoch keine statistische Signifikanz erreicht. Für die Subgruppe **ATTR-CM Genotyp** sind die Effekte gleichgerichtet, für Patienten ATTRh-CM ist die Analyse statistisch signifikant zum Vorteil von Acoramidis, für Patienten mit ATTRwt-CM zeigt sich ein numerischer Vorteil. Da dieser Effekt nicht über mehrere Subgruppen hinweg und auch nicht für alle Analysen des Endpunktes auftritt, handelt es sich nicht um eine fazitrelevante Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.4 Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen

Tabelle 4-110: Jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 30 Monaten – Subgruppe Alter

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo		Interaktions-p-Wert	
Behandlung	N	Mittlere Rate [95%-KI]	Rate ratio ^a [95%-KI] p-Wert	p-Wert		
Jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 30 Monaten						
Subgruppenausprägung: Alter (Jahre)						
<78						
Acoramidis	202	0,21 (0,16; 0,28)	0,42 (0,27; 0,67)	0,0002	0,0235	
Placebo	104	0,50 (0,35; 0,71)				
≥ 78						
Acoramidis	219	0,24 (0,18; 0,31)	0,62 (0,40; 0,96)	0,0338		
Placebo	107	0,38 (0,27; 0,54)				
<i>a: Rate Ratios wurden mit einem Generalisierten Linearen Regressionsmodell mit Negativ-Binomial-Verteilung berechnet. Das Regressionsmodell enthielt Behandlung die Stratifikationsfaktoren zur Randomisierung als Kovariablen, sowie einen Offsetparameter für die Studiendauer.</i>						
<i>ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; NB: nicht berechnet; RR: Rate Ratio</i>						

Tabelle 4-111: Jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 30 Monaten – Subgruppe ATTR-CM Genotyp

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo		Interaktions-p-Wert
Behandlung	N	Mittlere Rate [95%-KI]	Rate ratio ^a [95%-KI] p-Wert	p-Wert	
Jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 30 Monaten					
Subgruppenausprägung: ATTR-CM-Genotyp					
ATTRh-CM					0,0183
Acoramidis	41	0,33 (0,20; 0,55)	0.36 (0,16; 0,77)	0,0089	
Placebo	20	0,92 (0,51; 1,65)			
ATTRwt-CM					
Acoramidis	380	0,22 (0,18; 0,27)	0.53 (0,38; 0,75)	0,0003	
Placebo	191	0,41 (0,31; 0,54)			
<i>a: Rate Ratios wurden mit einem Generalisierten Linearen Regressionsmodell mit Negativ-Binomial-Verteilung berechnet. Das Regressionsmodell enthielt Behandlung die Stratifikationsfaktoren zur Randomisierung als Kovariablen, sowie einen Offsetparameter für die Studiendauer.</i>					
<i>ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; ATTRh-CM: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; ATTRwt: Wildtyp-Transsthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; NB: nicht berechnet; RR: Rate Ratio</i>					

Für die **Jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen** zeigt sich ein signifikanter Interaktionswert für die Subgruppen **Alter** und **ATTR-CM Genotyp**. Für beide Subgruppen sind die Effekte gleichgerichtet und für beide Subgruppenkategorien zum Vorteil von Acoramidis statistisch signifikant. Für diesen Endpunkt besteht somit keine fazitrelevante Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.5 6MWT

Für die maßgebliche Analyse des Endpunkts 6MWT trat für keine der analysierten Subgruppen ein Interaktions-p-Wert von <0,05 auf. Für diesen Endpunkt besteht somit keine fazitrelevante Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.6 EQ-5D VAS

Tabelle 4-112: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 – Subgruppe eGFR

ATTRibute-CM, ITT-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo				Interaktions-p-Wert	
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b		
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30								
Subgruppenausprägung: eGFR (mL/min/1,73m²)								
eGFR <45 mL/min/1,73 m²								
Acoramidis	77	43 (55,8)	1,16 [0,79; 1,70]	1,39 [0,60; 3,18]	0,08 [-0,12; 0,28]	0,4545	0,0220	
Placebo	38	18 (47,4)						
eGFR ≥ 45 mL/min/1,73 m²								
Acoramidis	344	120 (34,9)	0,69 [0,56; 0,86]	0,52 [0,35; 0,76]	-0,16 [-0,25; -0,06]	0,0006		
Placebo	173	87 (50,3)						
<p>a: RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.</p> <p>b: Der p-Wert korrespondiert zum RR und wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Fehlende Werte wurden mit einer Jump-to-Reference Imputation imputiert.</p>								
<p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NB: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz</p>								

Für den **Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte** von Baseline zu Monat 30 zeigt sich für die **Subgruppe eGFR** zu Baseline ein Interaktions-p-Wert von $<0,05$ mit entgegengesetzten Effekten in den jeweiligen Subgruppen. Im Gegensatz zu Patienten mit einem eGFR ≥ 45 mL/min/1,73 m² und der Gesamtpopulation für die ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Acoramidis vorliegt, ergibt sich für die Patienten mit einem eGFR <45 mL/min/1,73 m² ein numerischer Vorteil für die Kontrolle, welcher jedoch keine statistische Signifikanz erreicht. Da dieser Effekt nicht über mehrere Subgruppen

hinweg und auch nicht für alle Analysen des Endpunktes auftritt, besteht somit keine fazitrelevante Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.7 KCCQ-OSS

Für die maßgeblichen Analysen des Endpunkts KCCQ-OSS traten für keine der analysierten Subgruppen ein Interaktions-p-Wert von $<0,05$ auf. Für diesen Endpunkt besteht somit keine fazitrelevante Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.8 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-113: Anteil der Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund von UE – Subgruppe Alter

ATTRIBUTE-CM, Sicherheits-Population, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo				Interaktions-p-Wert	
Behandlung	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b		
Therapieabbrüche aufgrund von UE								
Subgruppenausprägung: Alter (Jahre)								
<78								
Acoramidis	202	9 (4,5)	0,46 [0,19; 1,10]	0,44 [0,17; 1,12]	-0,05 [-0,12; 0,01]	0,0848	0,0186	
Placebo	104	10 (9,6)						
≥78								
Acoramidis	219	30 (13,7)	1,83 [0,87; 3,86]	1,96 [0,87; 4,45]	0,06 [-0,01; 0,13]	0,1403		
Placebo	107	8 (7,5)						
<p><i>a: RR, OR und RD wurden unstratifiziert aus einer Vierfeldertafel berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde mittels Fisher's Exakt-Test berechnet.</i></p>								
<p>N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>								

Für den Endpunkt UE zeigt sich ein signifikanter Interaktionsterm für den **Anteil der Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund von UE** für die Subgruppe **Alter**. Es zeigen sich entgegengesetzte Effekte in den jeweiligen Subgruppen, der Behandlungseffekt ist jedoch für keine der beiden Subgruppenkategorien statistisch signifikant. Da dieser Effekt nicht über mehrere Subgruppen hinweg und auch nicht für alle Analysen des Endpunktes auftritt wird keine relevante Effektmodifikation angenommen.

4.3.1.3.2.9 UE nach SOC und PT

Subgruppe NT-proBNP: UE nach SOC und PT: SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT: Dyspnoe

Tabelle 4-114: UE nach SOC und PT: SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT: Dyspnoe – Subgruppe NT-proBNP

ATTRIBUTE-CM, Sicherheitspopulation, 30 Monate			Acoramidis vs. Placebo				Interaktions-p-Wert	
SOC / PT	N	n (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^b		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT: Dyspnoe								
Subgruppenausprägung: NT-proBNP (pg/mL)								
NT-proBNP ≤3000 pg/mL								
Acoramidis	272	26 (9,6)	0,46 [0,28; 0,76]	0,41 [0,23; 0,73]	-0,11 [-0,19; -0,03]	0,0030	0,0355	
Placebo	136	28 (20,6)						
NT-proBNP >3000 pg/mL								
Acoramidis	149	26 (17,4)	1,09 [0,58; 2,04]	1,11 [0,53; 2,35]	0,01 [-0,09; 0,12]	0,8521		
Placebo	75	12 (16,0)						
<p><i>a: RR, OR und RD wurden unstratifiziert aus einer Vierfeldertafel berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.</i></p> <p><i>b: Der p-Wert wurde mittels Fisher's Exakt-Test berechnet.</i></p>								
<p>N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid</p>								

Für die UE nach SOC und PT zeigt sich ein signifikanter Interaktionsterm für den **Anteil der Patienten mit der PT: Dyspnoe** für die Subgruppe **NT-proBNP-Level**. Es zeigen sich

entgegengesetzte Effekte in den jeweiligen Subgruppen. Im Gegensatz zu Patienten mit einem NT-proBNP-Level zu Baseline von ≤ 3000 pg/mL und der Gesamtpopulation für die ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Acoramidis vorliegt, zeigt sich für die Patienten mit einem NT-proBNP-Level zu Baseline von >3000 pg/mL ein numerischer Vorteil für die Kontrolle, welcher keine statistische Signifikanz erreicht. Da dieser Effekt nicht über mehrere Subgruppen hinweg und auch nicht für alle Analysen des Endpunktes auftritt, besteht somit keine fazitrelevante Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.10 Fazit der Subgruppen

Für die **Subgruppen Geschlecht, Land und NYHA-Klasse** tritt für keinen der Endpunkte bei den maßgeblichen Analysen ein Interaktions-p-Wert von $<0,05$ auf. Für diese Subgruppen besteht somit keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Für die **Subgruppe Alter** zeigt sich ein Interaktions-p-Wert von $<0,05$ für die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache, dem Anteil der Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund von UE und die jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen. Für die jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen sind die Effekte gleichgerichtet und für beide Subgruppenkategorien zum Vorteil von Acoramidis statistisch signifikant. Für die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache und den Anteil der Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund von UE ergeben sich in den jeweiligen Subgruppen entgegengesetzte Effekte. Es zeigt sich jedoch ausschließlich ein numerischer und somit kein statistisch signifikanter Nachteil für Acoramidis.

Für die **Subgruppe ATTR-CM-Genotyp** zeigt sich ein Interaktions-p-Wert von $<0,05$ für die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten und die jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen. Für die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache sind die Effekte in den jeweiligen Subgruppen gleichgerichtet. Für Patienten mit ATTRh-CM ist die Analyse statistisch signifikant zum Vorteil von Acoramidis, während sich für Patienten mit ATTRwt-CM numerische Vorteile für Acoramidis zeigen. Für die jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen sind die Effekte gleichgerichtet und für beide Subgruppenkategorien statistisch signifikant zum Vorteil von Acoramidis.

Für die **Subgruppe NT-proBNP** zeigt sich ein Interaktions-p-Wert von $<0,05$ für den Anteil der Patienten mit einem Ereignis in dem PT Dyspnoe in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums. Es zeigen sich entgegengesetzte Effekte in den Subgruppen. Im Gegensatz zu Patienten mit einem NT-proBNP-Level zu Baseline von ≤ 3000 pg/mL und der Gesamtpopulation, zeigt sich für die Patienten mit einem NT-proBNP-Level zu Baseline von >3000 pg/mL ein numerischer Vorteil für die Kontrolle, welcher keine statistische Signifikanz erreicht.

Für die **Subgruppe eGFR** zu Baseline zeigt sich ein Interaktions-p-Wert von $<0,05$ für den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30. Es zeigen sich entgegengesetzte Effekte für die jeweiligen Subgruppenmerkmale. Im Gegensatz zu Patienten mit einem $eGFR \geq 45$ mL/min/1,73 m² und der Gesamtpopulation, zeigt sich für die Patienten mit einem $eGFR < 45$ mL/min/1,73 m² ein numerischer Vorteil für die Kontrolle, welcher jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

Da sich Unterschiede zwischen den Ausprägungen der jeweiligen Subgruppenmerkmale nicht konsistent, sondern nur über einen oder wenige Endpunkte hinweg zeigen, besteht somit keine fazitrelevante Effektmodifikation.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienberichte	Registereinträge	Publikation
ATTRibute-CM	ja [39]	ja [40-42]	ja [43]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Für die zVT wurde im Anwendungsgebiet ATTR-CM die folgenden G-BA-Verfahren identifiziert:

- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafamidis (Neues Anwendungsgebiet: Amyloidose bei Kardiomyopathie), Vorgangsnummer 2020-03-01-D-510
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafamidis (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie), Vorgangsnummer 2020-03-01-D-612

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-115: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Acoramidis					
AG10-201	nein	nein	abgeschlossen	28 Tage	Acoramidis
ATTRIBUTE-CM (AG10-301)	ja	nein	abgeschlossen	30 Monate	Acoramidis (800 mg Acoramidis-HCl BID) Placebo
Tafamidis					
Nicht zutreffend					
BID: Zweimal täglich, HCl: Hydrogenchlorid					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist der 03.03.2025

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-116: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
AG10-201	A6: Studiendauer zu kurz

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht

relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

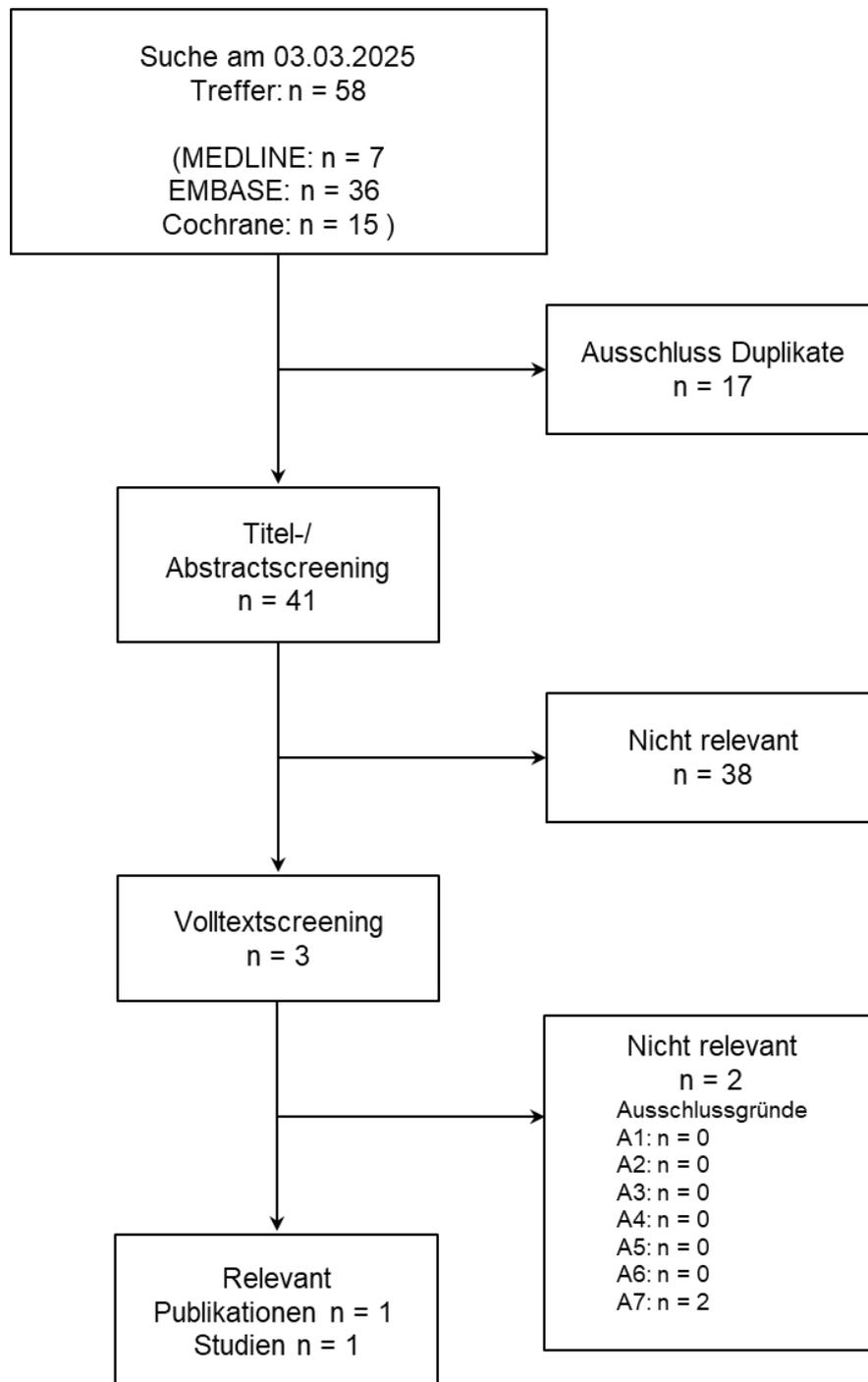
Acoramidis

Abbildung 4-19: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für indirekte Vergleiche - Acoramidis

Die bibliographische Literaturrecherche am 03.03.2025 mit den im Anhang 4-A beschriebenen Suchstrategien ergab insgesamt 58 Treffer in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library. Nach Identifikation und Entfernen von 17 Dubletten wurden 38 Publikationen durch Titel- und Abstractscreening ausgeschlossen und 3 Publikationen im Volltext

gescreent. Auf Basis der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien konnte somit eine relevante Publikation von Gillmore *et al.*[43] bezogen auf eine Studie identifiziert werden. Es handelt sich hierbei um die Studie ATTRIBUTE-CM.

Tafamidis

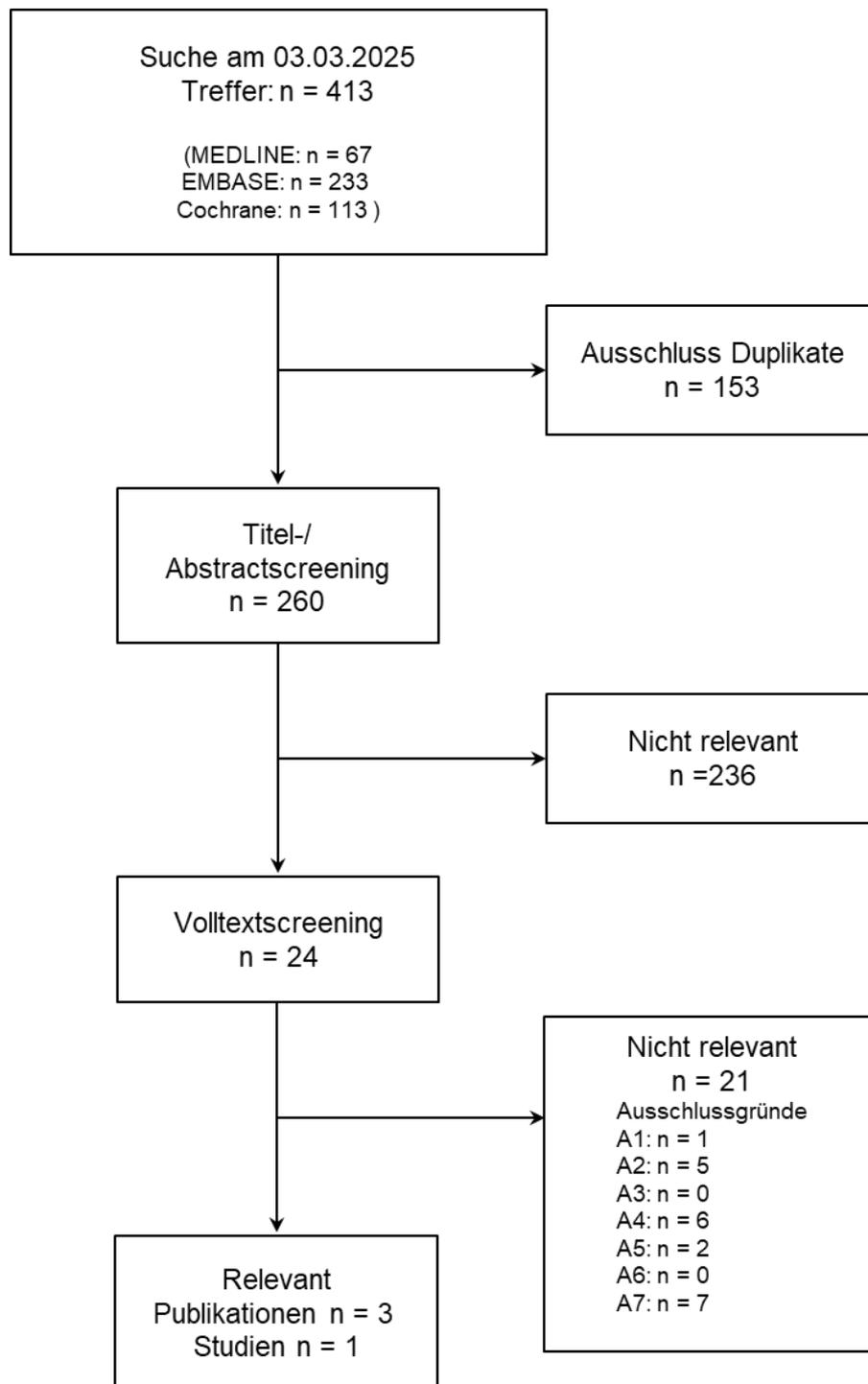


Abbildung 20: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für indirekte Vergleiche - Tafamidis

Die bibliographische Literaturrecherche am 03.03.2025 mit den im Anhang 4-A beschriebenen Suchstrategien ergab insgesamt 413 Treffer in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library. Nach Identifikation und Entfernen von 153 Dubletten wurden 236 Publikationen durch Titel- und Abstractscreening ausgeschlossen und 24 Publikationen im Volltext gescreent. Auf Basis der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien konnten somit 3 relevante Publikation [45-47] bezogen auf eine Studie identifiziert werden. Es handelt sich hierbei um die Studie ATTR-ACT.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-117: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Acoramidis				
Attribute-CM	Clinicaltrials.gov: NCT03860935 [42] EU-CTR: 2018-004280-32 [40] ICTRP:[41]	ja	Ja [43]	abgeschlossen
Tafamidis				
ATTR-ACT	Clinicaltrials.gov: NCT01994889 [48] EU-CTR: 2012-002465-35 [49] ICTRP: [50, 51]	nein	Ja [45-47]	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist der 03.03.2025

Zusätzlich zu der Suche in den aufgeführten Registern wurde eine Suche in der Studienergebnisdatenbank des Arzneimittel-Informationssystems (AMIce), im Clinical Trials Information System (CTIS, <https://euclinicaltrials.eu>) sowie in der EMA Clinical data platform (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>) vorgenommen, hierdurch wurden jedoch keine relevanten Studien oder Ergebnisberichte über die bereits aufgeführten Studien hinaus identifiziert.

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch

die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-118: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Acoramidis				
Nicht zutreffend – keine relevanten Treffer				
Tafamidis				
ATTR-ACT	Verfahren D-510: Dossier Modul 4 [52] G-BA-Nutzenbewertung [53] Tragende Gründe [7] Verfahren D-612: Dossier Modul 4 [54] IQWiG-Nutzenbewertung [5] Tragende Gründe [8]	nein	Ja [45-47]	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist der 03.03.2025

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich

zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-119: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Acoramidis						
ATTRibute-CM	ja	nein	ja	ja [39]	ja [40-42]	ja [43]
Tafamidis						
ATTR-ACT	nein	nein	ja	Nein	ja [48-51]	ja [45-47]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien.

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-A zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-120: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis und der vom G-BA bestimmten zVT Tafamidis für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien mit Acoramidis						
ATTRibute-CM	Multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie	Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)	Acoramidis (n=421) Placebo (n=211)	Screening: ca. 35 Tage Behandlung: Insgesamt 30 Monate (Teil A bis Monat 12, Teil B bis Monat 30) Weiterbehandlung in der Extensionsstudie AG10-304 1. Datenschnitt (Teil A – 12 Monate Behandlung): Database-Lock am 03. Dezember 2021 2. Datenschnitt (Teil B – 30 Monate Behandlung): Database-Lock am 06. Juli 2023	International: 95 Zentren in 18 Ländern (USA, UK, Australien, Italien, Spanien, Dänemark, Kanada, Tschechien, Neuseeland, Belgien, Israel, Niederlande, Griechenland, Brasilien, Irland, Südkorea, Polen, Portugal) Zeitraum der Studiendurchführung: 04/2019-05/2023 Zeitraum des Studienschlusses: 04/2019-10/2020	<u>Primärer Endpunkt:</u> Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität, kardiovaskulärbedingte Hospitalisierungen NT-proBNP und 6MWT <u>Wichtige sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des 6MWT von Baseline zu Monat 30 • Änderung des KCCQ-OSS von Baseline zu Monat 30 • Änderung des TTR-Levels von Baseline zu Monat 30 • Gesamtmortalität <u>Sekundäre Endpunkte:</u>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> • Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen • NT-proBNP-Level • Kombination aus kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen und kardiovaskulär-bedingte Mortalität • UEs • TTR-Level <p><u>Exploratorische Endpunkte:</u> EQ-5D-5L (inkl. EQ-5D VAS)</p>
Studien mit Tafamidis						
ATTR-ACT	Multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-	Tafamidis 20 mg (n=88) ^a Tafamidis 80 mg (n=176) Placebo (n=177)	Screening: ca. 35 Tage Behandlung: 30 Monate	International: 48 Zentren in 13 Ländern (Belgien, Brasilien, Kanada, Tschechien, Frankreich,	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Gesamtmortalität - Anzahl der kardiovaskulär-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Amyloidose mit Kardiomyopathie		Weiterbehandlung in der Extensionsstudie B3461045	Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, Vereinigtes Königreich, USA, Japan) 12/ 2013 – 2/ 2018	bedingten Hospitalisierung <u>Wichtige sekundäre Endpunkte:</u> - 6MWT - KCCQ <u>Weitere sekundäre patientenrelevante Endpunkte:</u> - Hospitalisierung - EQ-5D VAS - UE <u>Unterstützende Endpunkte:</u> - Kardiovaskuläre Mortalität - TTR-Stabilisierung - PGA - NYHA-Veränderung
<p>a: Tafamidis 20 mg ist nicht für die Nutzenbewertung relevant, da dies nicht der im Anwendungsgebiet ATTR-CM zugelassenen Dosierung entspricht 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA: New-York-Heart-Association; PGA: Patient Global Assessment; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschtes Ereignis;</p>						

Tabelle 4-121: Charakterisierung der Interventionen – Studien für einen indirekten Vergleich

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>
Studien mit Acoramidis			
ATTRibute- CM	800 mg Acoramidis-HCl (entspricht 712 mg Acoramidis) BID	Placebo BID	<p>Hinweise zur Vortherapie und der medikamentösen Hintergrundtherapie</p> <p>In der Studie gab keine Einschränkungen hinsichtlich der vorgesehenen Vor- oder Hintergrundtherapie, die alle Arten von verschreibungspflichtigen und rezeptfreien Medikamenten einschloss, unter Berücksichtigung aller Begleiterkrankungen oder Komorbiditäten mit Ausnahme der unten aufgeführten Medikation.</p> <p>So erhielten die Patienten in beiden Studienarmen zu Studienstart eine stabile Hintergrundtherapie für Herzinsuffizienz. Die Dosierung dieser Therapie, abgesehen von der Dosierung für Diuretika, musste zwei Wochen vor Screening stabil eingestellt sein (definiert als nicht mehr als 50% Dosisadjustierung sowie keine kategorischen Therapieänderungen). Auch nach Beginn der Studie wurde die Hintergrundtherapie regelmäßig überprüft und bei Bedarf patientenindividuell optimiert.</p> <p>Falls während der Studie Tafamidis im Land des entsprechenden Studienzentrums eine Zulassung für die ATTR-CM erhielt, konnten Patienten, welche mindestens 12 Monate verblindete Therapie hinter sich hatten, Tafamidis als Hintergrundtherapie erhalten. Sofern der Beginn der Einnahme von Tafamidis als Hintergrundtherapie mehr als 7 Tage nach einer der Studienvisiten erfolgte, sollten die Patienten zuvor eine zusätzliche Visite einlegen.</p> <p><u>Nicht erlaubte Vor- oder Hintergrundtherapie:</u></p> <p>Patienten, die eine Behandlung mit Kalziumkanalblocker mit Wirkung auf das Reizleitungssystem (z. B. Verapamil, Diltiazem) benötigen, wurden von der Studie ausgeschlossen, die Verwendung von Dihydropyridin-Kalziumkanalblockern war jedoch erlaubt. Digitalis durfte für die Behandlung von Vorhofflimmern mit schneller ventrikulärer Reaktion eingesetzt werden. Ebenfalls von der Studie ausgeschlossen waren Patienten, die eine Behandlung mit nicht in der Indikation ATTR-CM zugelassenen Arzneimitteln (z. B. Diflunisal, Doxycyclin), Arzneimittel ohne nachgewiesenen Wirkung im</p>

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>
			Anwendungsgebiet (z. B. Grünteeextrakt, Tauroursodeoxycholsäure [TUDCA]/ Ursodesoxycholsäure) innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Prüfmedikation erhielten oder innerhalb von 90 Tagen Patisiran, innerhalb von 180 Tagen Inotersen oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten für andere Gen-Silencing-Therapien.
Studien mit Tafamidis			
ATTR-ACT	4 × 20 mg Tafamidis- Weichkapseln täglich morgens oral	4 × Placebo- Weichkapseln täglich morgens oral	<p>Personen, die sich während der Studie einer Herztransplantation oder kombinierten Herz-Lebertransplantation unterzogen, sowie Patienten, denen eine mechanische Kreislaufunterstützung implantiert wurde, mussten die Einnahme der Studienmedikation einstellen und ihre Studienteilnahme vor dem Eingriff abbrechen. Arzneimittel, die als Standardversorgung gelten, sollten mindestens 4 Wochen vor Baseline stabil gehalten und im Case Report Form dokumentiert werden. Davon ausgenommen sind Diuretika, deren Dosierung auch 4 Wochen vor Baseline verändert werden kann.</p> <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NSAID, ausgenommen sind: Acetylsalicylsäure, Etodolac, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Nabumeton, Naproxen, Nimesulid, Piroxicam und Sulindac. Andere NSAID bedürfen der Zustimmung des Sponsors oder der medizinischen Überwachung. (Absetzen von Diflunisal mindestens 30 Tage vor Baseline [Visite 1]) • Jeglicher neuartige Therapieansatz • Diflunisal oder jegliche weiteren Prüfpräparate • Tauroursodeoxycholol und • Doxycyclin • Digitalis- und Calciumkanalblocker (z. B. Verapamil, Diltiazem); Beendigung der Einnahme mindestens 30 Tage vor Baseline <p>Erlaubte Begleitmedikation: Supplemente und Medikationen sind erlaubt, ausgenommen aller explizit nicht erlauben Begleitmedikationen.</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>	
ATTR: Transthyretin-Amyloidose; BID: Zweimal täglich; NSAID: Nichtsteroidale Antirheumatika (Non-steroidal anti-inflammatory Drugs); TUDCA: Tauroursodeoxycholsäure;				

Tabelle 4-122: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	ATTRibute-CM Trial		ATTR-ACT	
	Acoramidis N=421	Placebo N=211	Tafamidis 80 mg N=176	Placebo N=177
Demografische Charakteristika				
Geschlecht n (%)				
Männlich	384 (91,2)	186 (88,2)	159 (89,8)	157 (88,7)
Weiblich	37 (8,8)	25 (11,9)	18 (10,2)	20 (11,3)
Alter (in Jahren)				
MW (SD)	77,37 (6,45)	77,09 (6,76)	75,2 (7,24)	74,1 (6,69)
Median (Min-Max)	78 (50-91)	78 (55-91)	76 (46-88)	74 (51-89)
Gewicht (kg)				
MW (SD)	80,85 (13,27)	80,17 (13,69)	-	-
Median (Min-Max)	80 (47,5-138,5)	78,8 (52,5-133,2)	-	-
Körpergröße (cm)				
MW (SD)	172,74 (8,68)	172,11 (8,61)	-	-
Median (Min-Max)	173 (146-195,6)	173 (147-193)	-	-
BMI (kg/m²)				
MW (SD)	27,07 (3,79)	27,01 (3,77)	26,32 (3,81)	26,33 (4,28)
Median (Min-Max)	26,72 (18,07-42,66)	26,53 (19,27-39,97)	26 (18,0-40,0)	26 (16,0-48,0)
Region n (%)				
USA	80 (19)	46 (21,8)	-	-
Rest der Welt	341 (81)	165 (78,2)	-	-
Region (alternativ) n (%)				
Nordamerika	99 (23,5)	59 (28)	109 (61,9)	108 (61,0)
Rest der Welt	95 (22,6)	35 (16,6)	11 (6,3)	6 (3,4)
Europa	227 (53,9)	117 (55,5)	56 (31,8)	63 (35,6)

Studie	ATTRIBUTE-CM Trial		ATTR-ACT	
	Acoramidis N=421	Placebo N=211	Tafamidis 80 mg N=176	Placebo N=177
Abstammung n (%)				
Nicht berichtet	16 (3,8)	8 (3,8)	-	-
Weiß	368 (87,4)	187 (88,6)	136 (77,3)	146 (82,5)
Schwarz oder afroamerikanisch	20 (4,8)	10 (4,7)	26 (14,8)	26 (14,7)
Asiatisch	10 (2,4)	3 (1,4)	11 (6,3)	5 (2,8)
American Indian oder Alaska Native	0 (0)	1 (0,5)	-	-
Andere	5 (1,2)	1 (0,5)	3 (1,7)	0
Mehrfach	2 (0,5)	0 (0)	-	-
Native Hawaiian oder andere pazifische Inselbewohner	0 (0)	1 (0,5)	-	-
Ethnie n (%)				
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	401 (95,3)	199 (94,3)	171 (97,2)	170 (96,0)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	8 (1,9)	4 (1,9)	4 (2,3)	7 (4,0)
Unbekannt oder nicht berichtet	12 (2,8)	8 (3,8)	1 (0,6)	0 (0,0)
<u>Krankheitsspezifische Charakteristika</u>				
Systolischer Blutdruck (mmHg)				
MW (SD)	123,79 (17,14)	123,73 (16,78)	115,57 (15,96) 116,42 (16,31)	115,14 (15,73) 115,85 (15,90)
Median (Min-Max)	122 (88-189)	123 (85-183)		
Dyastolischer Blutdruck (mmHg)				
MW (SD)	74,58 (10,28)	73,80 (9,86)	69,81 (10,30) 70,40 (10,26)	70,18 (9,48) 70,98 (10,34)
Median (Min-Max)	74 (43-114)	74 (51-106)		
Puls (Schläge pro Minute)				
MW (SD)	70,47 (12,18)	70,50 (12,33)	69,52 (11,81) 72,14 (13,23)	69,90 (11,69) 73,80 (12,17)
Median (Min-Max)	70 (38-111)	70 (44-120)	-	-
Zeit seit der Diagnose (in Jahren)				
MW (SD)	1,24 (1,20)	1,12 (1,19)	0,93 (1,18)	1,23 (1,44)
Median (Min-Max)	0,84 (0,01-10,13)	0,71 (0,02-7,41)		
eGFR (ml/min/1,73 m²)				
MW (SD)	60,94 (18,16)	61,00 (18,67)		

Studie	ATTRIBUTE-CM Trial		ATTR-ACT	
Studienarm	Acoramidis N=421	Placebo N=211	Tafamidis 80 mg N=176	Placebo N=177
Median (Min-Max)	61 (8-125)	60 (21-114)		
eGFR-Klasse n (%)				
eGFR ≥45 ml/min/1,73 m ²	344 (81,7)	173 (82,0)	-	-
eGFR <45 ml/min/1,73 m ²	77 (18,3)	38 (18,0)	-	-
NYHA-Klassifikation n (%)				
Klasse I	51 (12,1)	17 (8,1)	16 (9,1)	13 (7,3)
Klasse II	293 (69,6)	162 (76,8)	105 (59,7)	101 (57,1)
Klasse III	77 (18,3)	32 (15,2)	55 (31,3)	63 (35,6)
ATTR-CM-Genotyp n (%)				
ATTRwt-CM	380 (90,3)	191 (90,5)	134 (76,1)	134 (75,7)
ATTRh-CM	41 (9,7)	20 (9,5)	42 (23,9)	43 (24,3)
NT-proBNP [pg/ml]				
MW (SD)	2946,1 (2226,0)	2725,4 (1970,8)	3941,1 (3090,0)	3845,5 (2971,5)
NT-proBNP-Klasse n (%)				
NT-proBNP ≤3000 pg/ml	272 (64,6)	136 (64,5)	-	-
NT-proBNP >3000 pg/ml	149 (35,4)	75 (35,6)	-	-
Vorhofflimmern in der Anamnese n (%)				
Nein	176 (41,8)	88 (41,7)	-	-
Ja	245 (58,2)	123 (58,3)	-	-
Art des Vorhofflimmerns n (%)				
Paroxysmales Vorhofflimmern	65 (26,5) ^a	39 (31,7) ^a	-	-
Persistierendes Vorhofflimmern	64 (26,1) ^a	31 (25,2) ^a	-	-
Permanentes Vorhofflimmern	115 (46,9) ^a	53 (43,1) ^a	-	-
Chronische Antikoagulation	170 (95,0) ^b	78 (92,9) ^b	-	-
Thromboembolisches Ereignis oder Schlaganfall/ transitorische ischämische Attacke (TIA)/ reversibles ischämisches neurologisches Defizit (RIND) in der Anamnese n (%)				
Nein	353 (83,6)	187 (88,6)	-	-
Ja	68 (16,2)	24 (11,4)	-	-
Dauerhafter Herzschrittmacher eingesetzt n (%)				
Nein	340 (80,8)	172 (81,5)	-	-
Ja	81 (19,2)	39 (18,5)	-	-
Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) eingesetzt n (%)				
Nein	395 (93,8)	194 (91,9)	-	-
Ja	26 (6,2)	17 (8,1)	-	-

Studie	ATTRibute-CM Trial		ATTR-ACT	
Studienarm	Acoramidis N=421	Placebo N=211	Tafamidis 80 mg N=176	Placebo N=177
Frühere Karpaltunnel-Entlastungsoperation n (%)				
Nein	235 (55,8)	122 (57,8)	-	-
Ja	186 (44,2)	89 (42,2)		
Diabetes in der Anamnese n (%)				
Nein	354 (84,1)	170 (80,6)	-	-
Ja	67 (15,9)	41 (19,4)	-	-
a: Prozentuale Angabe bezogen auf die Anzahl der Patienten mit Vorhofflimmern in dem entsprechenden Studienarm; Interventionsgruppe [N=245]; Kontrollgruppe [N=123] b: Prozentuale Angabe bezogen auf die Anzahl der Patienten mit persistierendem und permanenten Vorhofflimmern in dem entsprechenden Studienarm; Interventionsgruppe [N=179]; Kontrollgruppe [N=74] c: Prozentuale Angabe bezogen auf die Anzahl der Patienten mit amyloider Polyneuropathie in dem entsprechenden Studienarm; Interventionsgruppe [N=15]; Kontrollgruppe [N=3] MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; BMI: Body Mass Index; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; NYHA: New York Heart Association; ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; ATTRwt-CM: wildtyp-ATTR-CM; ATTRh-CM: hereditäre ATTR-CM; NAC: National Amyloidosis Center ;NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid				

Die detaillierte Beschreibung des Studiendesigns und der Patientenpopulation der Studie ATTRibute-CM mit dem zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt und diskutiert. Im Folgenden erfolgt eine Kurzdarstellung der identifizierten Studie mit der zVT Tafamidis (ATTR-ACT) sowie die Prüfung der Ähnlichkeit der beiden Studien für einen möglichen indirekten Vergleich.

Kurzbeschreibung der Studie ATTR-ACT mit der zVT Tafamidis

Studiendesign

Bei der Studie ATTR-ACT handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis (20 mg oder 80 mg) im Vergleich zu Placebo zu zeigen. Die Studie wurde bei erwachsenen Patienten, die entweder an einer Wildtyp- oder hereditären TTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie litten, durchgeführt. Es wurden 441 Patienten im Verhältnis 2:1:2 zu den Behandlungsarmen Tafamidis 80 mg, Tafamidis 20 mg oder Placebo randomisiert, für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet ATTR-CM war entsprechend der Fachinformation nur der Studienarm mit Tafamidis 80 mg relevant. Die Behandlungszeit betrug 30 Monate. Für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden der Vital- sowie der Transplantationsstatus bis zu Monat 30 nachverfolgt. Diese Follow-up-Periode wurde der Beobachtungsdauer angerechnet. Über Monat 30 hinaus wurden für keinen Patienten Daten erhoben.

In der Studie ATTR-ACT war es den Patienten in allen Studienarmen aus ethischen Gründen erlaubt, auf Wartelisten für ein Herz- und/ oder Lebertransplantat zu stehen. Die Patienten konnten sich einer Transplantation unterziehen, wenn Spenderorgane für sie verfügbar waren und die Studie aus diesem Grund abbrechen.

Prüfung der Ähnlichkeit der Studien ATTRibute-CM und ATTR-ACT

Die wichtigste Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich ist deren Ähnlichkeit.

Die Ähnlichkeit zwischen den Studien ATTRibute-CM und ATTR-ACT wird anhand folgender Parameter beurteilt:

- Studiendesign
- Patientenpopulation
- (Brücken-)Komparator
- Versorgungskontext
- Studienzeitraum und Beobachtungszeiten

Die primäre Datenquelle für die im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Studienergebnisse der Studie ATTR-ACT mit der zVT Tafamidis sind die Ergebnisse des Nutzendossiers und der Nutzenbewertung für Tafamidis im Anwendungsgebiet [5, 7, 8, 52, 54]. Ergänzend werden Angaben aus dem EPAR sowie Veröffentlichungen zu der Studie ATTR-ACT herangezogen [45-51, 55]. Hierbei wurden jedoch nur Angaben berücksichtigt, für die in ATTR-CM für Tafamidis die in Deutschland zugelassenen Dosierung 80 mg Tafamidis-Meglumin (entspricht 61 mg Tafamidis) separat berichtet wurden. Für Acoramidis lagen Ergebnisse der Studie ATTRibute-CM aus dem Studienbericht sowie patientenindividuelle Daten vor.

Studiendesign

Das Studiendesign der Studien ATTRibute-CM und ATTR-ACT ist weitestgehend vergleichbar. Bei beiden Studien handelt es sich um verblindete, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase-III-Studien mit einer Gesamtstudiendauer von 30 Monaten. In beiden Studien erfolgte die Behandlung sowohl im Interventionsarm als auch im Placeboarm zusätzlich zu einer stabilen Hintergrundtherapie für die Herzinsuffizienz. Eine Großzahl der Studienzentren war in beiden Studien in Nordamerika und Europa lokalisiert. Unterschiede bestehen in der Randomisierung (im Verhältnis 2:1 in ATTRibute-CM und 1:1 in ATTR-ACT bezogen auf die für die Indikation relevanten Behandlungsarme).

Bezogen auf das Studiendesign ist somit eine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den beiden Studien ATTRibute-CM und ATTR-ACT gegeben.

Patientencharakteristika

Die Einschlusskriterien der beiden Studien waren prinzipiell ähnlich, es traten jedoch einige Abweichungen auf, die zum Einschluss einer leicht abweichenden Patientenpopulation beitrugen. So war die mindestens erreichte Gehstrecke im 6MWT zu Screening in der Studie ATTRibute-CM auf 150 m und in der Studie ATTR-ACT auf 100 m festgelegt. Patienten in der Studie ATTRibute-CM mussten bei Screening einen NT-proBNP-Wert zwischen 300 pg/ml und 8500 pg/ml aufweisen, Patienten in der Studie in der Studie ATTR-ACT von mindestens 600 pg/ml. Nicht zuletzt waren in der Studie ATTR-ACT Patienten mit einer eGFR von $<25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ausgeschlossen, in der Studie ATTRibute-CM wurde bezogen auf die ITT-Population keine Einschränkung hinsichtlich der eGFR vorgenommen. Auch die Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung unterschieden sich. In der Studie ATTRibute-CM wurde stratifiziert nach ATTR-CM-Genotyp, NT-proBNP-Level und eGFR zu Baseline, in ATTR-ACT nach NYHA-Klassifikation und ATTR-CM-Genotyp.

Die Patientencharakteristika, für die Werte für beide Studien vorlagen, sind in Tabelle 4-122 vergleichend dargestellt. Während einige Charakteristika aufgrund der überlappenden Einschlusskriterien ähnlich sind, sind für Baselinecharakteristika, die eine wichtige Rolle für die Prognose der Erkrankung spielen, große Unterschiede festzustellen.

Die Patienten in der Studie ATTRibute-CM sind im Durchschnitt und im Median älter als die Patienten in der Studie ATTR-ACT ((Acoramidis: 77,37 ($\pm 6,45$); Placebo: 77,09 ($\pm 6,76$) vs. Tafamidis: 75,2 ($\pm 7,24$); Placebo: 74,1 ($\pm 6,69$)). Da es sich bei Patienten mit ATTR-CM ohnehin um eine ältere Population mit höherem Morbiditätsgrad handelt, ist diese Abweichung von wesentlicher Bedeutung für die Interpretation der Ergebnisse.

Auch hinsichtlich der Abstammung sind beide Studien unterschiedlich zusammengesetzt, besonders auffällig ist der unterschiedliche Anteil schwarzer oder afroamerikanischer Patienten (Acoramidis: 20 (4,8%); Placebo: 10 (4,7%) vs. Tafamidis: 26 (14,8%); Placebo: 26 (14,7%)). Aufgrund der unterschiedlichen Verbreitung bestimmter TTR-Mutationen in verschiedenen Ländern und Bevölkerungsgruppen und den daraus resultierenden Unterschieden des Erkrankungsalters, des Schweregrades und der Prognose der Erkrankung ist ein Vergleich zwischen stark verschieden zusammengesetzten Patientenpopulationen mit starken Unsicherheiten behaftet.

Hinzu kommen Unterschiede des Blutdrucks bei Studieneinschluss: Der systolische und der diastolische Blutdruck der Patienten der Studie ATTRibute-CM ist höher und ihre Diagnose liegt schon länger zurück. Es ergeben sich also auch hier wesentliche Unterschiede bezüglich der Krankheitscharakteristika.

Die wesentlichsten Unterschiede zwischen den Studien ergeben sich hinsichtlich der Verteilung der Patienten entsprechend der NYHA-Klassifikation. Da die NYHA-Klassifikation unmittelbar die Progression der Herzinsuffizienz widerspiegelt, sind Unterschiede dieses Parameters mit deutlich abweichenden Krankheitsprognosen und Unterschieden in Endpunkten wie Mortalität und Morbidität verbunden. Tatsächlich muss man große Abweichungen der Verteilung der Patienten auf die NYHA-Stadien zwischen den Studien ATTRibute-CM und

ATTR-ACT feststellen. Der Anteil der Patienten mit einer NYHA-Klasse III ist in der Studie ATTR-ACT wesentlich höher als in der Studie ATTRibute-CM (ATTRibute-CM (Acoramidis vs. Placebo): 18,3% bzw. 15,2% Klasse III; ATTR-ACT (Tafamidis vs. Placebo): 31,3% bzw. 35,6 Klasse III). Entsprechend befinden sich mehr Patienten in der Studie ATTRibute-CM in Klasse II als dies für die Studie ATTR-ACT der Fall ist. Dies weist auf eine bedeutend unterschiedliche Morbidität hinsichtlich der Herzinsuffizienz zwischen den beiden Studien hin, die einen validen Vergleich der Ergebnisse nicht zulässt. Analog zu diesen Unterschieden in der NYHA-Klassifikation unterscheiden sich auch die NT-proBNP-Level zu Baseline zwischen den beiden Studien, was auf Unterschiede der Krankheitsprognose hindeutet. Patienten in der Studie ATTR-ACT weisen höhere NT-proBNP-Werte auf als die Patienten in der Studie ATTRibute-CM (Acoramidis: $2946,1 \pm 2226,0$ pg/ml; Placebo: $2725,4 \pm 1970,8$ pg/ml und Tafamidis: $3941,1 \pm 3090,0$ pg/ml; Placebo: $3845,5 \pm 2971,5$ pg/ml).

Ebenfalls unterscheiden sich die Patienten, was ihren ATTR-Genotyp betrifft: Patienten in der Studie ATTR-ACT litten häufiger an der familiären Form der ATTR-CM als die Patienten in der Studie ATTRibute-CM (Acoramidis 90,3% ATTRwt-CM und 9,7% ATTRh-CM; Placebo: 90,5% ATTRwt-CM und 9,5% ATTRh-CM vs. Tafamidis: 76,1% ATTRwt-CM und 23,9% ATTRh-CM; Placebo 75,7% ATTRwt-CM und 24,3% ATTRh-CM).

Die Unterschiede des Schweregrades der Herzinsuffizienz und des Genotyps der Erkrankung machen deutlich, dass es sich bei den beiden Populationen um sehr unterschiedliche Patientenpopulationen handelt, die nicht valide verglichen werden können.

Insgesamt sind die Patientenpopulationen der beiden Studien ATTRibute-CM und ATTR-ACT damit nicht hinreichend ähnlich, sodass ein indirekter Vergleich weder sachgemäß noch ausreichend ergebnissicher ist.

(Brücken)Komparator

Bei beiden Studien ATTRibute-CM und ATTR-ACT handelt es sich um placebokontrollierte Studien, bei denen in beiden Studienarmen als Hintergrundtherapie eine optimierte, stabile Standardtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz gegeben wurde. Der Brückenkomparator entspricht Placebo + einer Standardtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz (was in diesem Anwendungsgebiet der Umsetzung von BSC entspricht). Um die Ähnlichkeit der Komparatoren festzustellen und die Eignung als Brückenkomparator zu prüfen, wurden sowohl die in den Studien erlaubte Hintergrundtherapie als auch die tatsächlich in den Studien verabreichte Hintergrundtherapie verglichen.

Alle Patienten der Studien ATTRibute-CM und ATTR-ACT erhielten neben der Studienmedikation eine symptomatische Standardversorgung. Die Standardversorgung in beiden Studien beinhaltet die Behandlung der Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern sowie Diuretika. In den Studien ATTRibute-CM und ATTR-ACT stand den Patienten in allen Behandlungsarmen eine entsprechende symptomatische Standardversorgung zur Verfügung. Die Anwendung von Calciumkanalblockern oder dem Digitalisglykosid Digoxin ist aufgrund möglicher Toxizität durch Amyloid-Komplexierung für

TTR-Amyloidose-Patienten kontraindiziert. Entsprechend wurden diese Therapien in beiden Studien von der zulässigen Begleitmedikation ausgeschlossen.

In Tabelle 4-123 sind für die Studien ATTRibute-CM sowie ATTR-ACT alle Begleittherapien, die bei $\geq 15\%$ der Patienten in jeweils mindestens einem der Studienarme vorkamen, aufgelistet. Zusätzlich sind für alle Begleittherapien, die in der Studie ATTR-ACT bei $\geq 15\%$ der Patienten in einem der Studienarme vorkamen, die entsprechenden Angaben für die Studie ATTRibute-CM ergänzt, auch wenn diese in beiden Studienarmen bei $< 15\%$ der Patienten vorkamen.

Tabelle 4-123: Hintergrundtherapie – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	ATTRibute-CM Trial		ATTR-ACT	
	Acoramidis N=421	Placebo N=211	Tafamidis 80 mg N=176	Placebo N=177
Begleittherapie				
Nicht medikamentöse Interventionen nach MedDRA, n (%)				
Einsetzen eines Herzschrittmachers	37 (8,8%)	18 (8,5%)	28 (15,9%)	25 (14,1%)
Kardioversion	35 (8,3%)	19 (9,0%)	22 (12,5%)	30 (16,9%)
Einsetzen eines implantierbaren Defibrillators	11 (2,6%)	3 (1,4%)	18 (10,2%)	26 (14,7%)
Medikamentöse Begleittherapien nach WHODD, n (%)				
Jegliche medikamentöse Begleittherapie	420 (99,8%)	211 (100,0%)	176 (100%)	176 (100%)
Analgetika				
Acetylsalicylsäure	9 (2,1%)	3 (1,4%)	64 (36,4%)	73 (41,2%)
Paracetamol	180 (42,8%)	96 (45,5%)	71 (40,3%)	71 (40,1%)
Anästhetika				
Lidocain	25 (5,9%)	14 (6,6%)	32 (18,2%)	28 (15,8%)
Antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung				
Ceftriaxon			14 (8,0%)	27 (15,3%)
Gichtpräparate				
Allopurinol	123 (29,2%)	64 (30,3%)	57 (32,4%)	56 (31,6%)
Antithrombotische Mittel				
Acetylsalicylsäure	98 (23,3%)	66 (31,3%)	64 (36,4%)	73 (41,2%)
Apixaban	185 (43,9%)	88 (41,7%)	35 (19,9%)	37 (20,9%)
Heparin			28 (15,9%)	35 (19,8%)
Rivaroxaban	85 (20,2%)	42 (19,9%)	27 (15,3%)	34 (19,2%)
Warfarin	36 (8,6%)	23 (10,9%)	64 (36,4%)	59 (33,3%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	ATTRIBUTE-CM Trial		ATTR-ACT	
	Acoramidis N=421	Placebo N=211	Tafamidis 80 mg N=176	Placebo N=177
Betablocker				
Metoprolol	59 (14,0%)	31 (14,7%)	59 (33,5%)	59 (33,5%)
Bisoprolol	99 (23,5%)	56 (26,5%)		
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System				
Ramipril	38 (9,0%)	33 (15,6%)		
Mineralstoffe				
Kalium	88 (20,9%)	44 (20,9%)	87 (49,4%)	85 (48,0%)
Natriumchlorid			27 (15,3%)	27 (15,3%)
Herztherapie				
Amiodaron	66 (15,7%)	33 (15,6%)	55 (31,3%)	54 (30,5%)
Tafamidis	47 (11,2%)	41 (19,4%)	***	***
Diuretika				
Bumetanid	54 (12,8%)	39 (18,5%)	27 (15,3%)	26 (14,7%)
Eplerenon	41 (9,7%)	27 (12,8%)	23 (13,1%)	27 (15,3%)
Furosemid	309 (73,4%)	171 (81,0%)	135 (76,7%)	138 (78,0%)
Metolazon	29 (6,9%)	30 (14,2%)	27 (15,3%)	46 (26,0%)
Spironolacton	158 (37,5%)	96 (45,5%)	77 (43,8%)	81 (45,8%)
Torasemid	45 (10,7%)	32 (15,2%)	65 (36,9%)	69 (39,0%)
Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen				
Omeprazol	92 (21,9%)	35 (16,6%)	29 (16,5%)	31 (17,5%)
Pantoprazol	78 (18,5%)	38 (18,0%)	38 (21,6%)	53 (29,9%)
Mittel gegen Obstipation				
Docusat(-Natrium)	17 (4,0%)	5 (2,4%)	17 (9,7%)	33 (18,6%)
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen				
Atorvastatin	116 (27,6%)	62 (29,4%)	41 (23,3%)	43 (24,3%)
Atorvastatin-Calcium	28 (6,7%)	11 (5,2%)		
Simvastatin	40 (9,5%)	23 (10,9%)	32 (18,2%)	39 (22,0%)
Schilddrüsenentherapie				
Levothyroxin	24 (5,7%)	23 (10,9%)	43 (24,4%)	34 (19,2%)
Levothyroxin-Natrium	26 (6,2%)	12 (5,7%)		
Urologika				
Tamsulosin	47 (11,2%)	33 (15,6%)	30 (17,0%)	36 (20,3%)
Impfstoffe				

Studie	ATTRibute-CM Trial		ATTR-ACT	
	Acoramidis N=421	Placebo N=211	Tafamidis 80 mg N=176	Placebo N=177
COVID-19	275 (67,2%)	134 (66,3%)		
Influenza	87 (21,3%)	42 (20,8%)	24 (13,6%)	29 (16,4%)
Vitamine				
Colecalciferol	54 (12,8%)	36 (17,1%)	31 (17,6%)	30 (16,9%)
Multivitamine	29 (6,9%)	18 (8,5%)	35 (19,9%)	35 (19,8%)
*** Tafamids wurde in der Studie ATTR-ACT im Interventionsarm als Studienmedikation gegeben				

Während in beiden Studien prinzipiell ähnliche Therapien in der Hintergrundtherapie erlaubt waren, so zeigen sich in der Umsetzung an vielen Stellen Unterschiede, welche auch die sich wandelnde Standardtherapie und bessere Versorgung in der Versorgungspraxis widerspiegelt. So findet man deutliche Unterschiede bezüglich der Anzahl der durchgeführten nichtmedikamentösen Interventionen wie die Kardioversion, das Einsetzen eines Herzschrittmachers oder eines implantierbaren Defibrillators oder auch der Art der verwendeten Betablocker und Diuretika.

Ein weiterer Unterschied besteht jedoch darin, dass in der Studie ATTRibute-CM nach 12 Monaten Behandlung auch Tafamidis als Hintergrundtherapie erlaubt war und dies auch von 11,2% im Acoramidis-Arm und 19,4% im Placebo-Arm wahrgenommen wurde. Dies steht im Gegensatz zur Studie ATTR-ACT, in der keine andere Therapie für die ATTR-CM als Hintergrundtherapie erlaubt war. Damit ist auch im Hinblick auf eingesetzte Hintergrundtherapien ein Vergleich der beiden Studien nicht möglich.

Insgesamt sind die Vergleichsarme der Studien ATTRibute-CM und ATTR-ACT damit nicht hinreichend ähnlich, sodass sie als gemeinsamer Brückenkompator für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher nicht geeignet sind.

Versorgungskontext

Beide Studien wurden zu einem Großteil in Nordamerika und in Europa durchgeführt, dabei überwog in der Studie ATTRibute-CM der Anteil der Patienten in Europa und in der Studie ATTR-ACT der Anteil der Patienten in Nordamerika. Bei beiden Studien ist somit von einer ähnlichen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Studienzeitraum und Beobachtungszeiten

Die Studie ATTR-ACT wurde im Zeitraum von Dezember 2013 bis Februar 2018 durchgeführt und erstreckte sich über eine Behandlungsdauer von 30 Monaten. Es wurden 176 Patienten im Tafamidis-Arm und 177 Patienten im Placebo-Arm der Studie behandelt (Safety-Population). Die Studie ATTRibute-CM hatte ebenfalls eine Behandlungsdauer von 30 Monaten und es wurden 421 Patienten im Acoramidis-Arm und 211 Patienten im Placebo-Arm behandelt. Die

Studie wurde im Zeitraum April 2019 bis Mai 2023 durchgeführt, also zum Teil während der weltweiten COVID19-Pandemie, welche erhebliche Auswirkungen auf das Gesundheitssystem hatte. Innerhalb der Studie ATTRibute-CM ist davon auszugehen, dass jegliche Auswirkungen durch die Randomisierung zwischen den Studienarmen gleich verteilt waren und somit keinen Einfluss auf den Behandlungseffekt innerhalb der Studie hat. Die Vergleichbarkeit mit einer Studie, die vor der Pandemie stattfand, ist jedoch dadurch sehr stark eingeschränkt. Zudem ist der spätere Zeitraum der Studie ATTRibute-CM mit Veränderungen im Anwendungsgebiet verbunden, die die Diagnose und die durchschnittliche Krankheitsschwere der diagnostizierten Patienten betreffen. Auch dadurch ergeben sich deutliche Einschränkungen der Vergleichbarkeit beider Studien. Zudem wurden die Empfehlungen zur symptomatischen Begleittherapie der Herzinsuffizienz kontinuierlich angepasst und in relativen kurzen Zeitabschnitten, basierend auf den Leitlinienanpassungen von Oktober 2019, Mai 2020, September 2021 und Dezember 2023 optimiert. Daher kann allgemein angenommen werden, dass Herzinsuffizienz- bzw. ATTR-CM-Patienten durch den fortwährenden medizinischen Fortschritt von einer verbesserten Symptombehandlung profitieren und sich insgesamt in einem besseren allgemeinen Gesundheitszustand befinden sollten als noch vor wenigen Jahren [56].

Nicht zuletzt spiegeln sich die Unterschiede bezüglich der Studienpopulation, Durchführungszeitraum und der Hintergrundtherapie auch im Kontrollarm der beiden Studien wider. Beispielhaft kann dazu der Endpunkt Gesamtmortalität in den beiden Studien ATTRibute-CM sowie ATTR-ACT betrachtet werden, ähnliche Tendenzen zeigen sich jedoch auch für die anderen Endpunkte. Im Placeboarm, der als Brückenkomparator dienen würde, versterben in der Studie ATTRibute-CM im Zeitraum von 30 Monaten 27,0% der Patienten, im Placeboarm der Studie ATTR-ACT hingegen 42,9%. Die Mortalität im Placeboarm der Studie ATTRibute-CM ist sogar niedriger als die im Tafamidis-Arm der Studie ATTR-ACT. Diese deutliche Diskrepanz im Verlauf des Placebo-Arms der beiden Studien bestätigen die relevanten Unterschiede in der Studienpopulation, Hintergrundbehandlung und Studiendurchführung zwischen den beiden Studien, die auch durch Adjustierung über einen Brückenkomparator nicht ausreichend ausgeglichen werden kann.

Insgesamt sind die beiden Studien ATTRibute-CM und ATTR-ACT damit vor allem bezogen auf den Durchführungszeitraum nicht hinreichend ähnlich, sodass ein indirekter Vergleich nicht sachgemäß ist und mit hohen Unsicherheiten behaftet wäre.

Diese Einschätzung wird gestützt durch den im Rahmen des Zulassungsprozesses bei der EMA durchgeführten indirekten Vergleich mit adjustierter Patientenpopulation. Aufgrund der Unähnlichkeit der Studien wurde im Rahmen der Zulassung ein geankerter Vergleich mit Adjustierung der Patientenpopulation durchgeführt (Matching Adjusted Indirect Comparison, MAIC) durchgeführt. Um die Ähnlichkeit der Patientenpopulationen herzustellen, wurden Patienten hinsichtlich der Parameter ATTR-CM-Genotyp, NYHA-Klasse, NT-proBNP und Alter paarweise zugeordnet (Matching) und Patienten, die die Einschlusskriterien der Studie ATTR-ACT nicht erfüllt hatten, ausgeschlossen. Weniger als die Hälfte der Patienten konnten auf Basis dieses Vorgehens an die Population der ATTR-ACT Studie angepasst werden.

Während durch dieses Vorgehen ein Annähern der Patientenpopulationen möglich ist, bleiben die weiteren genannten Einschränkungen bestehen. Unterschiede der Hintergrundtherapien und die unterschiedlichen Durchführungszeiträume der Studien können durch die Adjustierung der Patientenpopulationen nicht ausgeglichen werden. Diese Unsicherheiten schränken die Validität des MAIC ein. Des Weiteren wird auch die Teststärke durch die starke Reduktion der Patientenzahl reduziert, sodass auch deshalb keine verlässlichen Aussagen möglich sind. Zu dem Schluss kommt auch die EMA[57]. Aus diesem Grund wird auch auf die alternative Durchführung eines geankerten MAIC zur Ableitung eines Zusatznutzens für Acoramidis ebenso verzichtet.

Fazit für die Ähnlichkeitsprüfung für einen indirekten Vergleich

Die Patientenpopulationen der Studien ATTRibute-CM und ATTR-ACT sind bezüglich wichtiger Krankheitscharakteristika zu unterschiedlich, um einen indirekten Vergleich zu ermöglichen. Zudem unterscheidet sich die Hintergrundtherapie zwischen den Studien, die im Fall der Studie ATTRibute-CM die Möglichkeit, mit Tafamidis behandelt zu werden, einschloss. Darüber hinaus fanden die Studien zu unterschiedlichen Zeiträumen statt, was aufgrund der COVID-Pandemie und Entwicklungen im Anwendungsgebiet die Vergleichbarkeit weiter einschränkt. Aus diesem Grund ist ein indirekter Vergleich zwischen den Studien ATTRibute-CM und ATTR-ACT nicht sachgerecht. Daher wird auf die Ableitung eines Zusatznutzen aus einem solchen Vergleich verzichtet.

Der Transparenz halber werden die Ergebnisse des zwischen den Studien ATTRibute-CM und ATTR-ACT berechneten indirekten Vergleichs nach Bucher dennoch abgelegt. Da dieser wie oben beschrieben aufgrund der Unähnlichkeit der Studien jedoch nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann, sind die Ergebnisse lediglich in Modul 5 abgelegt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-124: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in

drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-125: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-126: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-127: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-128: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-129: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-130: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-131: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-132: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-133: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-134: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Acoramidis gegenüber der vom G-BA definierten zVT Tafamidis wurde keine direkt vergleichende Evidenz identifiziert. Durch systematische Literaturrecherche und Studienregistersuche wurde die RCT ATTRibute-CM mit dem zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis sowie die RCT ATTR-ACT mit der vom G-BA bestimmten zVT Tafamidis identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit

der jeweiligen Therapien gegenüber Placebo untersuchten. Aufgrund der starken Limitationen eines indirekten Vergleiches hinsichtlich der Ähnlichkeit des Studiendesigns und Durchführungszeitraums, der Studienpopulationen sowie auch des Brückenkomparators Placebo (bezogen auf die stabile Hintergrundtherapie für Herzinsuffizienz), wird ein solcher als nicht sachgemäß angesehen (siehe Abschnitt 4.2.5.6 und Abschnitt 4.3.2.1.1) und wird daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Daher kann im vorliegenden Anwendungsgebiet für Acoramidis formal kein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT Tafamidis abgeleitet werden. Es wird jedoch der medizinische Nutzen von Acoramidis auf Basis der Zulassungsstudie ATTRIBUTE-CM betrachtet. Entsprechend betrifft die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise die Darstellung des medizinischen Nutzens von Acoramidis.

Als bestverfügbare Evidenz gegenüber der zum Zeitpunkt der Studienplanung und Studienstart der Zulassungsstudie für Acoramidis geltenden zVT werden in diesem Dossier die Ergebnisse der Studie ATTRIBUTE-CM, einer 30-monatigen randomisierten, kontrollierten, verblindeten Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Acoramidis gegenüber Placebo zusätzlich zu einer stabilen Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz untersuchte, dargestellt. Placebo mit einer stabilen Therapie für die Herzinsuffizienz als Hintergrundtherapie repräsentiert in diesem Anwendungsgebiet eine adäquate Umsetzung von Best Supportive Care (BSC), was zum Zeitpunkt der Studienplanung und des Studienstarts der Studie ATTRIBUTE-CM die zVT im Anwendungsgebiet darstellte. Diese zVT, umgesetzt durch eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie für die Herzinsuffizienz, wurde auch bei der Bewertung von Tafamidis als zVT berücksichtigt und wäre daher heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten.

Gemäß Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, § 5 Abs. 6) stellt die Studie ATTRIBUTE-CM Evidenz der Evidenzstufe Ib dar und gehört somit zur höchsten verfügbaren Evidenzstufe für Einzelstudien. Zusätzlich ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Das Verzerrungspotential auf Studienebene für diese Studie wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2 und Anhang 4-F). Dies gilt auch für das Verzerrungspotential aller für die Hauptanalyse herangezogenen Endpunkte. Weiterhin sind die im Dossier berichteten Endpunkte im Anwendungsgebiet als etabliert, valide operationalisiert und patientenrelevant zu bewerten.

Daher kann zusammenfassend von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit und somit einer hohen Aussagekraft der dargestellten Nachweise für einen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Acoramidis ausgegangen werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau

der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Im Rahmen der Literaturrecherche konnte keine Evidenz identifiziert werden, die einen direkten Vergleich von Acoramidis mit der aktuell vom G-BA definierten, zVT Tafamidis erlaubt. Eine vergleichende Darstellung mit Tafamidis durch einen adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator ist aufgrund methodischer Unterschiede in der Studiendurchführung, besonders der Studienpopulation, der Begleitbehandlungen sowie der Studienzeiträume der in Frage kommenden Studien nicht adäquat. (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1).

Im vorliegenden Dossier wird die Studie ATTRibute-CM als beste verfügbare Evidenz für den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Acoramidis gegenüber Best Supportive Care (BSC) dargestellt. BSC war noch zum Zeitpunkt der Studienplanung und dem Studienbeginn die einzige verfügbare Therapie und wurde außerdem in der frühen Nutzenbewertung von Tafamidis im vorliegenden Anwendungsgebiet als zVT berücksichtigt [8] und wäre daher heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten.

Die Ergebnisse der Studie ATTRibute-CM sind im Folgenden zusammengefasst, um den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Acoramidis im Vergleich zum Therapiestandard zum Zeitpunkt der Studienplanung und Studienstart der Studie ATTRibute-CM, gegenüber dem auch Tafamidis bewertet wurde, zu zeigen.

Die ITT-Population stellt die Population für die Hauptanalysen in dieser Nutzenbewertung dar. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation und mindestens eine Wirksamkeitsuntersuchung nach Baseline erhalten haben. Hierbei wurden die Teilnehmer bei der Auswertung dem bei der Randomisierung zugeteilten Studienarm (Acoramidis oder Placebo) zugeordnet, unabhängig davon, welche Studienmedikation sie erhielten. Die modified Intention-to-Treat (*mITT*)-Population umfasst alle randomisierten Teilnehmer, die die Kriterien der ITT-Population erfüllen und zu Baseline eine eGFR von ≥ 30 ml/min/1,73 m² aufwiesen. Im Rahmen des Dossiers werden diese Analysen als Sensitivitätsanalysen herangezogen.

Tabelle 4-135 präsentiert eine Zusammenfassung der Ergebnisse der ATTRibute-CM Studie, wobei in allen Dimensionen – Mortalität, Morbidität und Lebensqualität und Sicherheit – statistisch signifikante Vorteile für Acoramidis belegt werden:

Mortalität

- Acoramidis reduziert sowohl statistisch signifikant die Gesamtmortalität als auch die kardiovaskulär-bedingte Mortalität und führt damit zu einer bedeutsamen Verlängerung der Lebensdauer.

Morbidität

- Acoramidis reduziert statistisch signifikant das Risiko hospitalisiert zu werden. Diese Vorteile zeigen sich sowohl für die Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache, als auch für die kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen.
- Acoramidis erhält nicht nur, sondern verbessert die Belastbarkeit und den Gesundheitszustand von ATTR-CM Patienten, belegt durch statistisch signifikante Vorteile in den Morbiditätspunkten 6MWT und EQ-5D VAS.
- Acoramidis greift in das zentrale Element der Krankheitsentstehung ein, indem es das Transportprotein (das TTR-Tetramer) statistisch signifikant stabilisiert, belegt durch den raschen und anhaltenden Anstieg des TTR-Levels.
- Acoramidis sorgt für eine erhebliche Verbesserung der Herzfunktion, belegt durch die statistisch signifikante Reduktion der NT-proBNP Werte.

Lebensqualität

- Acoramidis erhält und verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität signifikant, erhoben mittels des KCCQ.

Sicherheit

- Acoramidis zeichnet sich durch ein überzeugendes Sicherheitsprofil aus.
 - Zu den Vorteilen in den Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigen sich außerdem statistisch signifikante Vorteile

in Bezug auf die Gesamtraten schwerer UEs und SUEs, sodass Acoramidis sich nicht nur durch seine Wirksamkeit, sondern auch durch sein überzeugendes Sicherheitsprofil auszeichnet.

Tabelle 4-135: Übersicht der Ergebnisse der Studie ATTRIBUTE-CM

Endpunkt	Acoramidis vs. Placebo	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Mortalität		
Gesamtmortalität		
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis) 	RR: 0,74 [0,56; 0,98]	0,0390
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen <u>nicht</u> als Ereignis) 	RR: 0,77 [0,58; 1,02]	0,0734
<ul style="list-style-type: none"> Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis) 	HR: 0,76 [0,54; 1,07]	0,0520
<ul style="list-style-type: none"> Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen <u>nicht</u> als Ereignis) 	HR: 0,79 [0,56; 1,12]	0,0912
Kardiovaskulär-bedingte Mortalität:		
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis) 	RR: 0,68 [0,49; 0,94]	0,0198
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen <u>nicht</u> als Ereignis) 	RR: 0,71 [0,51; 0,99]	0,0419
<ul style="list-style-type: none"> Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis) 	HR: 0,69 [0,47; 1,01]	0,0264
<ul style="list-style-type: none"> Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen <u>nicht</u> als Ereignis) 	HR: 0,72 [0,49; 1,06]	0,0524
Morbidität		
Kombinierter Endpunkt		
<ul style="list-style-type: none"> Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen 	Win-Ratio: 1,46 [1,07; 1,99]	0,0168

Endpunkt	Acoramidis vs. Placebo	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Gesamthospitalisierungen^a		
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten 	RR: 0,84 [0,72; 0,97]	0,0190
<ul style="list-style-type: none"> Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten 	HR: 0,83 [0,66; 1,03]	0,0486
Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen^a		
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit mindestens einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten 	RR: 0,64 [0,51; 0,80]	0,0002
<ul style="list-style-type: none"> Zeit von Randomisierung bis zur ersten kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten 	HR: 0,61 [0,45; 0,82]	0,0005
<ul style="list-style-type: none"> Jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen 	Rate Ratio: 0,49 [0,35; 0,68]	<0,0001
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Monaten 	RR: 0,57 [0,42; 0,77]	0,0003
<ul style="list-style-type: none"> Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Monaten 	HR: 0,54 [0,38; 0,77]	0,0003
6MWT		
<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Belastbarkeit im 6MWT von Baseline bis zu Monat 30 	LSMD: 40,81 [22,55; 59,07] Hedges' g: 0,33 [0,16; 0,50]	<0,0001
EQ-5D VAS		
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer <u>Verschlechterung</u> der EQ-5D VAS um <u>≥15 Punkte</u> von Baseline zu Monat 30 	RR: 0,77 [0,64; 0,93]	0,0062
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer <u>Verbesserung</u> der EQ-5D VAS um <u>≥15 Punkte</u> von Baseline zu Monat 30 	RR: 1,32 [0,74; 2,37]	0,3451
<ul style="list-style-type: none"> Veränderung in der EQ-5D VAS von Baseline bis zu Monat 30 	LSMD: 9,77 [5,81; 13,74] Hedges' g: 0,35 [0,18; 0,52]	<0,0001
TTR-Level		
<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des TTR-Levels von Baseline zu Monat 30 	LSMD: 7,11 [5,85; 8,38] Hedges' g: 0,80 [0,62; 0,98]	<0,0001
NT-proBNP-Level		
<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des NT-proBNP-Levels von Baseline zu Monat 30 	LSMD: -0,62 [-0,75; -0,49] Hedges' g: -0,74 [-0,92; -0,56]	<0,0001

Endpunkt	Acoramidis vs. Placebo	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KCCQ-OSS		
• Anteil der Patienten mit einer <u>Verschlechterung</u> des KCCQ-OSS um <u>≥5 Punkte</u> von Baseline zu Monat 30	RR: 0,77 [0,68; 0,88]	0,0001
• Anteil der Patienten mit einer <u>Verschlechterung</u> des KCCQ-OSS um <u>≥15 Punkte</u> von Baseline zu Monat 30	RR: 0,76 [0,63; 0,90]	0,0020
• Anteil der Patienten mit einer <u>Verbesserung</u> des KCCQ-OSS um <u>≥5 Punkte</u> von Baseline zu Monat 30	RR: 1,76 [1,19; 2,59]	0,0045
• Anteil der Patienten mit einer <u>Verbesserung</u> des KCCQ-OSS um <u>≥15 Punkte</u> von Baseline zu Monat 30	RR: 1,89 [0,96; 3,70]	0,064
• Veränderung im KCCQ-OSS von Baseline bis zu Monat 30	LSMD: 10,20 [6,30; 14,10] Hedges' g: 0,37 [0,20; 0,54]	<0,0001
Unerwünschte Ereignisse		
• Anteil der Patienten mit mindestens einem UE	RR:1,00 [0,98; 1,03]	0,7112
• Anteil der Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UE	RR:1,01 [0,98; 1,04]	0,6556
• Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE	RR:0,82 [0,68; 0,99]	0,0431
• Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE	RR:0,84 [0,74; 0,96]	0,0132
• Anteil der Patienten mit einem Todesfall aufgrund von UE	RR:0,84 [0,58; 1,22]	0,3668
• Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund von UE	RR:1,06 [0,63; 1,80]	0,8230
a: ohne EOCl, d.h. Hospitalisierungen mit einer Dauer von 24 Stunden und länger sind berücksichtigt. 6MWT: 6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test); CV: kardiovaskulär-bedingt; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LSMD: Least-Squares Mean Differenz; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; OSS: Overall Summary Score; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Die ATTR-CM ist eine sehr schwerwiegende Erkrankung mit einer schlechten Prognose, welche sich lebensverkürzend auswirkt. Eine frühestmögliche Diagnose und kausale Behandlung sind entscheidend, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen oder sogar aufzuhalten.

In den Ergebnissen der Studie ATTRIBUTE-CM zeigt sich der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Acoramidis im Vergleich zu BSC, einer optimierten symptomatischen Standardbehandlung für die Herzinsuffizienz.

Mortalität

Acoramidis führt zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität als auch für die kardiovaskulär-bedingte Mortalität und damit zu einer bedeutsamen Verlängerung der Lebensdauer

Die Bedeutung der Mortalitätsendpunkte für die Patienten ist unbestritten, da die Verlängerung der Lebensdauer, insbesondere bei progressiv verlaufenden Erkrankungen wie der ATTR-CM, für die nur wenige kausale medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung stehen, von zentraler Wichtigkeit für die Betroffenen ist.

Die Analyse der **Gesamtmortalität** zeigt in der Studie ATTRibute-CM eine signifikante Verbesserung unter der Behandlung mit Acoramidis (Risk Ratio (RR) [95%-KI]: 0,74 [0,56; 0,98]; $p=0,0390$). Das relative Risiko, zu versterben sinkt hierbei um 26%. Nach der längsten verfügbaren Beobachtungsdauer von 30 Monaten treten im Acoramidis-Arm insgesamt 84 Todesfälle auf (20,0%), im Placebo-Arm 57 Ereignisse (27,0%). Nach den 30 Monaten Behandlung ergibt sich für die Patienten im Acoramidis-Arm somit eine Überlebensrate von 80%, welche bereits sehr nah an die Überlebensrate von 85% der altersangepassten allgemeinen US-Population herankommt. Dies stellt eine erhebliche Verbesserung für die Patienten dar, die an einer Erkrankung mit normalerweise sehr schlechter und deutlich lebensverkürzender Prognose leiden.

Die Ereigniszeitanalyse für die Gesamtmortalität zeigt einen numerischen Vorteil für Acoramidis (Hazard Ratio (HR) [95%-KI]: 0,76 [0,54; 1,07]; $p=0,0520$) und bestätigt somit die Aussage zur Betrachtung des Behandlungsunterschiedes nach 30 Monaten. Die mediane Überlebenszeit wird bis zum Ende der Studie in keinem der beiden Behandlungsarmen erreicht. Hierbei ist anzuführen, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven für die Ereigniszeitanalysen im Verlauf der Studie mehrmals kreuzen. Das bedeutet, dass die Proportionalitätsannahme des Cox Proportional Hazard Modells, auf deren Annahme dieses Modell grundlegend beruht, verletzt wird, und die Betrachtung des HR daher zu Fehlinterpretationen führen kann. Vor diesem Hintergrund ist die Ereigniszeitanalyse in diesem Fall mit Unsicherheiten behaftet und die binäre Betrachtung von größerer Relevanz.

Neben der Gesamtmortalität zeigt auch die Analyse der **kardiovaskulär-bedingten Mortalität** für den Anteil der Patienten mit einem Ereignis innerhalb von 30 Monaten unter Behandlung mit Acoramidis eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos, an kardiovaskulären Ursachen zu versterben. Das Risiko vermindert sich um 32% (RR [95%-KI]: 0,68 [0,49; 0,94], $p=0,0198$). Die Ereigniszeitanalyse für die kardiovaskulär-bedingte Mortalität ist ebenfalls statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,69 [0,47; 1,01] $p=0,0264$). In keinem der beiden Behandlungsarme wird die mediane Ereigniszeit erreicht.

Es zeigen sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen in den Subgruppenauswertungen für beide Endpunkte, wodurch belegt ist, dass alle Patienten gleichermaßen von einer Behandlung mit Acoramidis profitieren.

Morbidität

Die Morbidität der Patienten verbessert sich unter Behandlung mit Acoramidis deutlich im Vergleich zum Kontrollarm. Dies betrifft die Vermeidung von Hospitalisierungen sowie die Verhinderung der stetigen Abnahme der Belastbarkeit, erhoben mittels 6MWT, und des Gesundheitszustandes, erhoben mittels EQ-5D VAS.

Acoramidis reduziert statistisch signifikant das Risiko hospitalisiert zu werden. Diese Vorteile zeigen sich sowohl für die Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache als auch für die kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen.

Hospitalisierungen jeglicher Ursache stellen für Patienten eine erhebliche Belastung dar und schränken ihr tägliches Leben stark ein. Die Erkrankung ATTR-CM verläuft chronisch progredient und ist regelhaft durch eine Herzinsuffizienz, häufig in Form einer HFpEF, gekennzeichnet. Patienten leiden oft unter hoher Morbidität und wiederkehrenden Hospitalisierungen, die meist auf Dekompensationen oder Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen zurückzuführen sind. Die Vermeidung von Hospitalisierungen ist eines der Hauptziele der Behandlung chronischer Herzinsuffizienz, da häufige Krankenhausaufenthalte das Fortschreiten der Erkrankung anzeigen und die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen. Für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen ist daher anzunehmen, dass sich die krankheitsspezifischen Symptome so stark verschlechtern haben, dass eine stationäre Notfallbehandlung erforderlich wird. Hierbei handelt es sich um ein schwerwiegendes Ereignis, das unmittelbar durch den Patienten wahrgenommen wird.

Neben der direkten Belastung, die Patienten durch eine Hospitalisierung erfahren, und der zugrundeliegenden Symptomatik, ist eine kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung auch mit einer ungünstigen Prognose verbunden [58]. Folglich stellen sowohl die Hospitalisierung jeglicher Ursache als auch die kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung patientenrelevante Endpunkte dar.

Für den Anteil der Patienten mit mindestens einer **Hospitalisierung jeglicher Ursache** innerhalb von 30 Monaten zeigt sich unter Acoramidis im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos hospitalisiert zu werden um 16% (RR [95%-KI]: 0,84 [0,72; 0,97], (p=0,0190)). Auch die Ereigniszeitanalyse bestätigt dieses Ergebnis. Hier zeigt sich eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos, eine Hospitalisierung zu erfahren (HR [95%-KI]: 0,83 [0,66; 1,03], p=0,0486). Für Acoramidis ergibt sich eine mediane Ereigniszeit von 772 Tagen, für Placebo von 649 Tagen, im Placebo-Arm tritt die erste Hospitalisierung also im Median fast 4 Monate früher auf.

Für den Anteil der Patienten mit mindestens einer **Hospitalisierung kardiovaskulärer Ursache** innerhalb von 30 Monaten zeigt sich eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos hospitalisiert zu werden um 36% (RR [95%-KI]: 0,64 [0,51; 0,80], p=0,0002). Dieser statistisch signifikante Vorteil zeigt sich ebenfalls in der Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 0,61 [0,45; 0,82] p=0,0005). Auch die Sensitivitätsanalyse, bei der Events of Clinical Interest (EOCI) und damit ebenfalls ungeplante medizinische Besuch von <24 Stunden aufgrund einer kardiovaskulären Ursache miteinbezogen werden, bestätigt diesen Vorteil für Acoramidis.

Auch die jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen spiegelt dies wider. Durch die Behandlung mit Acoramidis wird die Zahl der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen im Vergleich zu Placebo um mehr als die Hälfte reduziert (Rate Ratio [95%-KI]): 0,49 [0,35; 0,68]; $p \leq 0,0001$).

Analog zeigt sich dieser Vorteil für Acoramidis auch bei der Betrachtung der **Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz**. Für den Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Monaten zeigt sich eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos hospitalisiert zu werden um 43% (RR [95%-KI]: 0,57 [0,42; 0,77], $p=0,0003$). Dieser statistisch signifikante Vorteil zeigt sich ebenfalls in der Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI: 0,54 [0,38; 0,77] $p=0,0003$).

Es zeigen sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen in den Subgruppenauswertungen für beide Endpunkte, wodurch belegt ist, dass alle Patienten gleichermaßen von einer Behandlung mit Acoramidis profitieren.

Als zusätzliche Analyse ist der Vollständigkeit halber ebenfalls der zusammengesetzte Endpunkt aus **Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingter Hospitalisierung** dargestellt. Dieser kombinierte Endpunkt wurde mit dem Finkelstein-Schönfeld-Test (F-S-Test) analysiert, einem etablierten nichtparametrischen Test, der zur Bewertung eines Behandlungseffekts für einen Endpunkt mit mehreren Komponenten verwendet wird und bei dem jeder Teilnehmer mit jedem anderen Teilnehmer innerhalb jedes Stratum paarweise verglichen wird. Die Reihenfolge der einzelnen Komponenten im hierarchischen Endpunkt entspricht hierbei ihrer klinischen Auswirkung. Es zeigt sich für diesen Test ein Win Ratio von 1,46 (95%-KI: [1,07; 1,99]), wobei ein Win Ratio größer eins einen Vorteil für Acoramidis darstellt. Die Analyse ist statistisch signifikant ($p=0,0168$) zum Vorteil von Acoramidis.

Acoramidis erhält nicht nur, sondern verbessert die Belastbarkeit und den Gesundheitszustand von ATTR-CM Patienten, belegt durch statistisch signifikante Vorteile in den Morbiditätsempunkten 6MWT und EQ-5D VAS.

Die Auswertung für die Veränderung des **6MWT** von Baseline zu Monat 30 ergibt im MMRM mittels J2R-Imputation einen statistisch signifikanten ($p < 0,0001$) Vorteil für Acoramidis. Für die Placebo-Gruppe ist eine deutliche Abnahme der durchschnittlich erreichten Gehstrecken im 6MWT im Studienverlauf zu beobachten. Im Acoramidis-Arm bleibt diese Abnahme der Belastbarkeit aus, die durchschnittlich erreichte Gehstrecke der Patienten verbessert sich sogar leicht.

Dieses Ergebnis ist besonders relevant, da es sich um eine progressive Erkrankung handelt, bei der in der Regel von einer im Verlauf der Erkrankung zunehmenden Abnahme der Belastbarkeit auszugehen ist [59]. Die Tatsache, dass die Patienten in diesem Fall sogar eine leichte Verbesserung erfahren, bestätigt die positiven Auswirkungen der Behandlung mit Acoramidis. Die beim 6MWT zurückgelegte Strecke ist eine klinisch relevante Maßnahme zur Beurteilung der submaximalen Belastungstoleranz und dient zudem als Prädiktor für das Überleben der Patienten [20].

Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der **EQ-5D VAS** um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 zeigt unter Behandlung mit Acoramidis eine Verringerung des Risikos einer klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D VAS um 23% (RR [95%-KI]: 0,77 [0,64; 0,93]). Das Ergebnis ist statistisch signifikant ($p=0,0062$) zum Vorteil für Acoramidis. Für die Analyse des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 zeigt sich ein numerischer Vorteil für Acoramidis (RR [95%-KI]: 1,32 [0,74; 2,37]; $p=0,3451$).

Auch die Analyse der Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Monat 30 ergibt im MMRM mittels J2R-Imputation einen statistisch signifikanten Vorteil für Acoramidis ($p<0,0001$). Für die Placebo-Gruppe ist eine deutliche Abnahme des durchschnittlichen EQ-5D-VAS-Wertes im Studienverlauf zu beobachten, welche unter Behandlung mit Acoramidis nicht zu verzeichnen ist.

Unter der Behandlung mit Acoramidis kann also die Abnahme des allgemeinen Gesundheitszustandes verlangsamt bzw. aufgehalten werden. Zudem kann bei mehr Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine klinisch relevante Verbesserung erzielt werden, obwohl alle Patienten in beiden Studienarmen bereits eine optimierte symptomatische Standardbehandlung für Herzinsuffizienz erhalten haben.

Acoramidis greift in das zentrale Element der Krankheitsentstehung ein, indem es das Transportprotein (das TTR-Tetramer) statistisch signifikant stabilisiert, belegt durch den raschen und anhaltenden Anstieg des TTR-Levels.

Das **TTR-Level** kann als Maß für die Krankheitsprogression angesehen werden, da es in direktem Zusammenhang mit dem Grad der Stabilisierung steht. Die ATTR-CM ist gekennzeichnet durch eine Verdickung der Herzwände aufgrund einer Infiltration des Herzens durch Amyloid-Fibrillen. Je höher die Konzentration des stabilisierten TTR-Tetramers, desto geringer ist der Anteil des Tetramers, das in Dimere und im nächsten Schritt in Monomere dissoziieren kann. Da die Umlagerung und die damit auftretende Fehlfaltung der Monomere zur Ausbildung der Amyloid-Fibrillen führt, kann durch Minimierung oder Unterbrechung des Prozesses die Entstehung von Amyloid-Fibrillen stark reduziert oder sogar ganz verhindert werden. Daraus resultiert eine deutliche Verlangsamung oder sogar ein Stopp der Krankheitsprogression.

Acoramidis als hochselektiver, niedermolekularer Transthyretin-Stabilisator der nächsten Generation, verhindert durch die Ausbildung von stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindung zwischen den Dimeren die Dissoziation des TTR-Tetramers in seine einzelnen Monomere und damit auch die Ablagerung von Amyloid-Fibrillen. Somit greift Acoramidis in das zentrale Element der Krankheitsentstehung ein und wirkt so einer Krankheitsprogression entgegen. Daher ist das TTR-Level ein relevantes Maß für die Überprüfung des Behandlungserfolges. In der graphischen Darstellung des TTR-Levels ist erkennbar, dass die vor Studienbeginn pathologisch reduzierten TTR-Level unter der Behandlung mit Acoramidis im Gegensatz zum Placebo-Arm direkt zu Studienbeginn wiederhergestellt und auch während des gesamten

Studienverlaufs aufrechterhalten werden. Der Unterschied der TTR-Level ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$) zum Vorteil für Acoramidis.

Acoramidis sorgt für eine erhebliche Verbesserung der Herzfunktion, belegt durch die statistisch signifikante Reduktion der NT-proBNP-Level.

Die Auswertung für die Veränderung des **NT-proBNP-Levels** von Baseline zu Monat 30 ergibt im MMRM mittels J2R-Imputation einen statistisch signifikanten Vorteil für Acoramidis ($p < 0,0001$). NT-proBNP wird als prognostischer Biomarker für die Herzinsuffizienz angesehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Acoramidis erhält und verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität signifikant, erhoben mittels des KCCQ.

Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des **KCCQ- Overall Summary Score (OSS)** um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 ist unter Behandlung mit Acoramidis statistisch signifikant geringer verglichen zum Placebo-Arm: unter Behandlung mit Acoramidis verringert sich das Risiko für eine klinisch relevante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels KCCQ-OSS um 24% (RR [95%-KI]: 0,76 [0,63; 0,90]; ($p = 0,0020$)). Dieser Vorteil wird durch die Analyse des Anteils an Patienten mit einer Verschlechterung des KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte bzw. einer Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte bestätigt: in beiden Analysen zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Acoramidis im Vergleich zu Placebo. Für die Analyse des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 zeigt sich ein numerischer Vorteil für Acoramidis.

Auch die Analyse der Veränderung des KCCQ-OSS von Baseline zu Monat 30 ergibt im MMRM mittels J2R-Imputation einen statistisch signifikanten ($p < 0,0001$) Vorteil für Acoramidis. Für die Placebo-Gruppe ist eine deutliche Abnahme des durchschnittlichen KCCQ-OSS-Wertes im Studienverlauf zu beobachten, welche unter Behandlung mit Acoramidis so nicht zu verzeichnen ist.

Eine Betrachtung der einzelnen Domänen zu den jeweiligen Analysen zeigt, dass das Ergebnis des OSS nicht nur von einzelnen Bereichen beeinflusst wird, sondern sich in allen Bereich einschließlich körperlicher Beeinträchtigung, Lebensqualität, Selbstwirksamkeit, sozialer Beeinträchtigung, Symptomlast, Symptommhäufigkeit und Stabilität der Symptome erheblich Vorteile für Acoramidis zeigen.

Sicherheit

Zu den Vorteilen in den Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigen sich außerdem statistisch signifikante Vorteile in Bezug auf die Gesamtraten schwerer UEs und SUEs, sodass Acoramidis sich nicht nur durch seine Wirksamkeit, sondern auch durch sein überzeugendes Sicherheitsprofil auszeichnet.

Für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE (RR [95%-KI]: 0,82 [0,68; 0,99], p=0,0431) sowie für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE (RR [95%-KI]: 0,84 [0,74; 0,96], p=0,0132) besteht ein statistisch signifikanter Vorteil für Acoramidis im Vergleich zu Placebo. Die Anteile der Patienten mit nicht-schweren UE, Therapieabbrüchen aufgrund von UE, Todesfällen aufgrund von UE und Dosisreduktionen aufgrund von UE unterscheidet sich zwischen den Studienarmen nicht wesentlich.

Bei der Sensitivitätsanalyse (Ausschluss aller PT der SOC Herzerkrankungen) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Anteile der Patienten mit UE, nicht-schweren UE, schweren UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE, Todesfall aufgrund von UE und Dosisreduktion aufgrund von UE sind zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Dies spiegelt sich auch in den UE nach SOC und PT wider, wo für die SOC Herzerkrankungen und dem darin enthaltenen PT Herzinsuffizienz sowohl für UE, schwere UE als auch SUE ein statistisch signifikanter Vorteil für Acoramidis besteht.

Sensitivitätsanalysen

Um die Robustheit der Ergebnisse zu zeigen, wurden mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse der Hauptanalyse sind gegenüber dem Einfluss der in diesen Sensitivitätsanalysen betrachteten Faktoren robust. Für alle patientenberichteten Endpunkte und den 6MWT wurde neben der primären präspezifizierten Auswertung, bei der fehlende Werte mittels Jump-to-Reference-Verfahren (J2R) ersetzt wurden, sowohl für die Responderanalysen als auch die MMRM-Analysen eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, welche die Ergebnisse der primären Analyse bestätigen.

Um zu bestätigen, dass die Möglichkeit, ab Monat 12 Tafamidis im Rahmen der Hintergrundtherapie zu erhalten, keine relevanten Auswirkungen auf die Hauptanalyse hat, wurden Analysen mit der Hypothetical-Strategy berechnet. Bei dieser Analyse wurden für Patienten, die Tafamidis als Hintergrundtherapie initiierten, Werte ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Tafamidis nicht in die Analyse mit einbezogen. Die Principal-Stratum-Analyse, bei der alle Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt in der Studie Tafamidis in der Hintergrundtherapie erhielten, von der Analyse ausgeschlossen wurden, sind in Anhang 4-G abgelegt und bestätigen die Ergebnisse der Hypothetical-Strategy. Diese Analysen haben keine ausreichende Teststärke, um einen Behandlungsunterschied zu zeigen, die Ergebnisse zeigen jedoch zu der Hauptanalyse überwiegend gleichgerichtete Effekte und bestätigen somit die Ergebnisse der Hauptanalyse. Die Analyse ist somit robust und es ist davon auszugehen, dass die Möglichkeit, Tafamidis in der Hintergrundtherapie am Monat 12 zu erhalten, die Ergebnisse nicht verzerrt.

Für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen bestätigt auch die Sensitivitätsanalyse, bei der Events of Clinical Interest (EOCI) und damit ebenfalls ungeplante medizinische Besuch von <24 Stunden aufgrund einer Herzinsuffizienz miteinbezogen werden, den beobachteten Vorteil für Acoramidis.

Analysen, die auf der mITT-Population basieren und nach CSR präspezifiziert waren, wurden nicht herangezogen. Stattdessen wird die ITT-Population präsentiert, um den Vorgaben des G-BA zu entsprechen und das ITT-Prinzip zu befolgen. Die Analysen zur mITT-Population sind jedoch in Modul 5 hinterlegt und die Ergebnisse sind mit der ITT-Population ebenfalls konsistent.

Bei der Sensitivitätsanalyse zu den Sicherheitsendpunkten (Ausschluss aller PT der SOC Herzerkrankungen) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Anzahl der Patienten mit UE, nicht-schweren UE, schweren UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE, Todesfall aufgrund von UE und Dosisreduktion aufgrund von UE ist zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Dies spiegelt sich auch in den UE nach SOC und PT wider, wo für die SOC Herzerkrankungen und dem darin enthaltenen PT Herzinsuffizienz sowohl für UE, schwere UE als auch SUE ein statistisch signifikanter Vorteil für Acoramidis besteht.

Fazit für die Wirksamkeit und Sicherheit von Acoramidis

Mit Acoramidis steht den Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM ein innovatives oral verabreichtes, krankheitsmodifizierendes Arzneimittel aus der Klasse der TTR-Stabilisatoren mit neuartigen Bindungseigenschaften zur Verfügung, dessen Wirksamkeit und Sicherheit in einer 30-monatigen doppelblinden Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie gezeigt wurde. Acoramidis zeigt statistisch signifikante Vorteile in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Vorteile von Acoramidis bestehen vor allem in einer verringerten Sterblichkeit, der Vermeidung von Hospitalisierungen und dem Aufhalten der sonst stetig fortschreitenden Abnahme der Belastbarkeit. Der Gesundheitszustand stabilisiert sich unter Behandlung mit Acoramidis und damit auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Darüber hinaus weist Acoramidis ein überzeugendes Sicherheitsprofil auf, das insbesondere bei kardialen unerwünschten Ereignissen wie Herzinsuffizienz und Herzerkrankungen deutliche Vorteile im Vergleich zur Placebo-Gruppe zeigt. Dabei weist Acoramidis zudem eine konsistente Wirksamkeit über alle relevanten Subgruppen wie z.B. Alter, eGFR, NT-proBNP-Level oder NYHA-Klassifikation zu Baseline sowie auch den ATTR-CM Genotyp (hereditär oder Wildtyp) hinweg auf. Die gute Wirksamkeit begründet sich im innovativen Wirkmechanismus von Acoramidis. Durch die schnelle und hochselektive TTR-Stabilisation wird das pathologisch verringerte TTR-Level der Patienten durch Acoramidis rasch angehoben und langfristig aufrechterhalten.

Letztendlich bestätigen sich die in der ATTRibute-CM-Studie nachgewiesene gute Wirksamkeit und Sicherheit von Acoramidis auch in der Open-Label Extensionsstudie der Studie ATTRibute, in der Patienten nach abgeschlossener 30-monatiger Behandlung mit der Prüfmedikation weiterhin Acoramidis erhalten oder aber von Placebo auf Acoramidis wechseln konnten. Nach einer Behandlungsdauer von insgesamt 42 Monaten zeigt sich, dass die während der Behandlung mit Acoramidis beobachtete Stabilisierung der Erkrankung anhält. Bei Patienten, die von Placebo auf Acoramidis umgestiegen sind, wird zudem die Verschlechterung der Erkrankung mit Beginn der Acoramidis-Behandlung verlangsamt oder sogar ganz

aufgehalten. Trotz des bereits stark verschlechterten Gesundheitszustands der Patienten nach 30 Monaten, die neben Placebo eine verbesserte Standardtherapie für Herzinsuffizienz erhielten, zeigen die Patienten, die von Anfang an Acoramidis bekamen, einen Vorteil beim Gesamtüberleben und in anderen wichtigen Ergebnissen. Dies spricht für eine schnellstmögliche Behandlung mit Acoramidis, um die fortschreitende Verschlechterung der Erkrankung frühzeitig aufzuhalten bzw. abzubremsen. Zusätzlich zeigt sich in der Extensionsstudie, dass auch nach 42 Monaten keine weiteren Sicherheitssignale auftraten. Dies bestätigt somit das überzeugende Sicherheitsprofil von Acoramidis auch bei langfristiger Behandlung [60].

Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Acoramidis

Zusammenfassend zeigen die Daten der Studie ATTRIBUTE-CM klinisch relevante statistisch signifikante Effekte in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Vorteile von Acoramidis bestehen vor allem in einer verringerten Sterblichkeit, der Vermeidung von Hospitalisierungen und dem Aufhalten der sonst krankheitsbedingten stetig fortschreitenden Abnahme der Belastbarkeit. Der Gesundheitszustand stabilisiert sich unter Behandlung mit Acoramidis und damit auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Darüber hinaus weist Acoramidis ein überzeugendes Sicherheitsprofil auf, das insbesondere bei kardialen unerwünschten Ereignissen wie Herzinsuffizienz und Herzerkrankungen deutliche Vorteile im Vergleich zur Placebo-Gruppe zeigt.

Dabei weist Acoramidis eine konsistente Wirksamkeit und Sicherheit über alle relevanten Subgruppen hinweg auf. Die gute Wirksamkeit begründet sich im innovativen Wirkmechanismus von Acoramidis. Durch die schnelle und hochselektive TTR-Stabilisation wird das pathologisch verringerte TTR-Level der Patienten durch Acoramidis rasch wiederhergestellt und langfristig aufrechterhalten.

Für den Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Acoramidis sind grundsätzlich die Ergebnisse der Studie ATTRIBUTE-CM nach 30 Monaten heranzuziehen. In dieser Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Acoramidis im Vergleich zu Placebo, jeweils mit einer symptomatischen Behandlung der Herzinsuffizienz als Hintergrundtherapie (BSC), untersucht. BSC war noch zum Zeitpunkt der Studienplanung und dem Studienbeginn die einzige verfügbare Therapie und wurde außerdem in der frühen Nutzenbewertung von Tafamidis im vorliegenden Anwendungsgebiet als zVT berücksichtigt und wäre daher heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten.

Gegenüber dieser zum Zeitpunkt der Studienplanung einzigen verfügbaren Therapie BSC, zeigen sich in der Studie ATTRIBUTE-CM klinisch relevante Effekte mit deutlichen Verbesserungen in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Im Sinne einer einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV innerhalb einer Wirkstoffklasse lässt sich damit ein Hinweis

auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Acoramidis gegenüber dem zum Zeitpunkt der Studienplanung geltenden Therapiestandard BSC ableiten.

Gegenüber der aktuell gültigen von G-BA definierten zVT, Tafamidis, liegt hingegen keine direkt vergleichende Evidenz vor. Die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches wird in Anbetracht der verfügbaren Evidenz aus methodischen Gründen als nicht valide eingeschätzt und daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Daher kann formal der **Zusatznutzen** gegenüber der aktuell gültigen zweckmäßigen Vergleichstherapie Tafamidis **nicht belegt** werden.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-136: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)	Zusatznutzen gegenüber Tafamidis aus methodischen Gründen nicht belegt
ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend. Zwar wurde aufgrund fehlender direkter Evidenz zur vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Tafamidis die Möglichkeit eines indirekten Vergleiches geprüft, die einzige potentiell für einen indirekten Vergleich identifizierte RCT mit der zVT Tafamidis (ATTR-ACT) eignet sich jedoch aufgrund stark unterschiedlicher Patientengruppenpopulationen sowie unterschiedlicher Hintergrundtherapie im Brückenkomparator-Arm und Unterschieden im Zeitraum der Studiendurchführung nicht für einen indirekten Vergleich und wird daher nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.6 und Abschnitt 4.3.2.1.1).

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Miller M, Pal A, Albusairi W, Joo H, Pappas B, Haque Tuhin MT, et al. (2018): Enthalpy-Driven Stabilization of Transthyretin by AG10 Mimics a Naturally Occurring Genetic Variant That Protects from Transthyretin Amyloidosis. *J Med Chem*; 61(17):7862-76.
2. Penchala SC, Connelly S, Wang Y, Park MS, Zhao L, Baranczak A, et al. (2013): AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 110(24):9992-7.
3. BridgeBio Europe B.V. (2025): BEYONTTRA 356 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2025 [Zugriff: 15.02.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4. Pfizer Europe MA EEIG (2011): Vyndaqel® 61 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Februar 2023 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Tafamidis (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4250/2021-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tafamidis_D-612.pdf.
6. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2017): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95, Rev.2. [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-revision-2_en.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tafamidis (neues Anwendungsgebiet: Amyloidose bei Kardiomyopathie). [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6789/2020-08-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-510_TrG.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tafamidis (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie). [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7538/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_TrG.pdf.
9. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. (2013): EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail; 15(7):808-17.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %). [Zugriff: 07.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8821/2022-09-15_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-799_TrG.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz).

- [Zugriff: 07.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8161/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704_TrG.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Vericiguat (chronische Herzinsuffizienz). [Zugriff: 07.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8323/2022-03-03_AM-RL-XII_Vericiguat_D-724_TrG.pdf.
 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII und Anlage XIIa – Änderung der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a Absatz 3 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %). [Zugriff: 07.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9960/2023-11-16_AM-RL-XII-XIIa_Dapagliflozin_D-906_TrG.pdf.
 15. Escher F, Senoner M, Doerler J, Zaruba MM, Messner M, Mussner-Seeber C, et al. (2020): When and how do patients with cardiac amyloidosis die? Clin Res Cardiol; 109(1):78-88.
 16. Miller AB, Januzzi JL, O'Neill BJ, Gundapaneni B, Patterson TA, Sultan MB, et al. (2021): Causes of Cardiovascular Hospitalization and Death in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial [ATTR-ACT]). Am J Cardiol; 148:146-50.
 17. Davies DR, Redfield MM, Scott CG, Minamisawa M, Grogan M, Dispenzieri A, et al. (2022): A Simple Score to Identify Increased Risk of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JAMA Cardiol; 7(10):1036-44.
 18. Finkelstein DM, Schoenfeld DA (1999): Combining mortality and longitudinal measures in clinical trials. Stat Med; 18(11):1341-54.
 19. American Thoracic Society (2002): ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med; 166(1):111-7.
 20. Cohen OC, Sathyanath A, Petrie A, Ravichandran S, Law S, Manwani R, et al. (2022): Prognostic importance of the 6 min walk test in light chain (AL) amyloidosis. Heart; 108(20):1616-22.
 21. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. (2019): Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation; 140(1):16-26.
 22. Seo M, Watanabe T, Yamada T, Yano M, Hayashi T, Nakagawa A, et al. (2023): The clinical relevance of quality of life in heart failure patients with preserved ejection fraction. ESC Heart Fail; 10(2):995-1002.
 23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden Version 7.0. [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>.
 24. van Reenen M, Janssen B, Stolk E, Secnik Boye K, Herdman M, Kennedy-Martin M, et al. (2019): EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2023/11/EQ-5D-5LUserguide-23-07.pdf>.

25. Dyer MT, Goldsmith KA, Sharples LS, Buxton MJ (2010): A review of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovascular disease. *Health Qual Life Outcomes*; 8:13.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sacubitril/Valsartan. [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3823/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubitril_Valsartan_D-207_TrG.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Umeclidinium. [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3895/2016-07-21_AM-RL-XII_Umeclidinium_D-210_TrG.pdf.
28. Hanson JLS, Arvanitis M, Koch CM, Berk JL, Ruberg FL, Prokaeva T, et al. (2018): Use of Serum Transthyretin as a Prognostic Indicator and Predictor of Outcome in Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin. *Circ Heart Fail*; 11(2):e004000.
29. Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS (2021): Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. *Circ Res*; 128(10):1554-75.
30. Kim JH, Oroz J, Zweckstetter M (2016): Structure of Monomeric Transthyretin Carrying the Clinically Important T119M Mutation. *Angew Chem Int Ed Engl*; 55(52):16168-71.
31. Faller H, Steinbüchel T, Schowalter M, Spertus JA, Störk S, Angermann CE (2005): The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) -- a new disease-specific quality of life measure for patients with chronic heart failure. (Der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) -- ein neues krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz -- Psychometrische Prüfung der deutschen Version). *Psychother Psychosom Med Psychol*; 55(3-4):200-8.
32. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA (2000): Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*; 35(5):1245-55.
33. Garin O, Ferrer M, Pont A, Rué M, Kotzeva A, Wiklund I, et al. (2009): Disease-specific health-related quality of life questionnaires for heart failure: a systematic review with meta-analyses. *Qual Life Res*; 18(1):71-85.
34. Pettersen KI, Reikvam A, Rollag A, Stavem K (2005): Reliability and validity of the Kansas City cardiomyopathy questionnaire in patients with previous myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*; 7(2):235-42.
35. Luo N, O'Connor CM, Cooper LB, Sun JL, Coles A, Reed SD, et al. (2019): Relationship between changing patient-reported outcomes and subsequent clinical events in patients with chronic heart failure: insights from HF-ACTION. *Eur J Heart Fail*; 21(1):63-70.
36. Carpenter JR, Roger JH, Kenward MG (2013): Analysis of longitudinal trials with protocol deviation: a framework for relevant, accessible assumptions, and inference via multiple imputation. *J Biopharm Stat*; 23(6):1352-71.
37. Dormuth I, Liu T, Xu J, Yu M, Pauly M, Ditzhaus M (2022): Which test for crossing survival curves? A user's guideline. *BMC Med Res Methodol*; 22(1):34.

38. Li H, Han D, Hou Y, Chen H, Chen Z (2015): Statistical inference methods for two crossing survival curves: a comparison of methods. *PLoS One*; 10(1):1-18.
39. Eidos Therapeutics Inc. (2023): Clinical Study Report: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of AG10 in Subjects with Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTRIBUTE-CM Trial)
40. Eidos Therapeutics Inc. (2019): AG10-301 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of AG10 in Subjects with Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTRIBUTE-CM Trial) (2018-004280-32). [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004280-32
41. Eidos Therapeutics a BridgeBio company (2019): 2018-004280-32, AG10-301 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of AG10 in Subjects With Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTRIBUTE-CM Trial) (NCT03860935). Stand des Eintrags: 18.07.2023. [Zugriff: 20.03.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03860935>
42. Eidos Therapeutics a BridgeBio company (2019): AG10-301|2018-004280-32 - Efficacy and Safety of AG10 in Subjects With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (NCT03860935). Stand des Eintrags: 27.06.2024. [Zugriff: 20.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03860935>
43. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, et al. (2024): Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*; 390(2):132 - 42.
44. Pfister R, Hagenacker T, Heemann U, Hegenbart U, Heidecker B, Kruck S, et al. (2024): Versorgung von Patienten mit kardialer Amyloidose. *Die Kardiologie*; 18(1):36-43.
45. Grogan M, Davis MK, Crespo-Leiro MG, Sultan MB, Gundapaneni B, Stedile Angeli F, et al. (2024): Effect of long-term tafamidis treatment on health-related quality of life in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*; 26(3):612 - 5.
46. Drachman B, Damy T, Hanna M, Wang R, Angeli FS, Garcia-Pavia P (2024): Long-term tafamidis efficacy in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy by baseline left ventricular ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*; 26(9):2038 - 46.
47. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, et al. (2021): Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *European Journal of Heart Failure*; 23(2):277 - 85.
48. Pfizer (2013): B3461028|2012-002465-35|ATTR-ACT - Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy (NCT01994889). Stand des Eintrags: 24.04.2019. [Zugriff: 20.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01994889>
49. FoldRx Pharmaceuticals a Pfizer Company (2014): B3461028 - A multicentre, international, phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of daily oral dosing of tafamidis meglumine (PF-06291826) (2012-002465-35). [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002465-35

50. FoldRx Pharmaceuticals a Pfizer Company (2013): B3461028 - A multicentre, international, phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of daily oral dosing of tafamidis meglumine (PF-06291826) 20 mg or 80 mg in comparison to placebo in subjects diagnosed with transthyretin cardiomyopathy (TTR-CM) (EUCTR2012-002465-35-GB). Stand des Eintrags: 28.02.2019. [Zugriff: 20.03.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002465-35-GB>
51. Pfizer (2013): 2012-002465-35, ATTR-ACT, B3461028 - A Multicenter, International, Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Daily Oral Dosing of Tafamidis Meglumine (Pf-06291826) 20 Mg or 80 Mg in Comparison to Placebo in Subjects Diagnosed with Transthyretin Cardiomyopathy (TTR-CM) (NCT01994889). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 20.03.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994889>
52. PFIZER PHARMA GmbH (2020): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafamidis (Neues Anwendungsgebiet: Amyloidose bei Kardiomyopathie) - Modul 4A. [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3572/2020-02-21_Modul4A_Tafamidis.pdf.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Tafamidis (Vyndaqel®). [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3573/2020-03-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tafamidis_D-510.pdf.
54. PFIZER PHARMA GmbH (2020): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafamidis (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie) - Modul 4B. [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4248/2020-11-19_Modul4B_Tafamidis.pdf.
55. European Medicines Agency (EMA) (2020): Assessment Report Vyndaqel - Procedure No. EMEA/H/C/002294/X/0049/G. [Zugriff: 05.12.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report_en.pdf.
56. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2023): Nationale VersorgungsLeitlinie: Chronische Herzinsuffizienz. [Zugriff: 13.09.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2023-12.pdf.
57. European Medicines Agency (EMA) (2025): Orphan designation withdrawal assessment report - BEYONTTRA. [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/beyontra-orphan-designation-withdrawal-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
58. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J (2020): Risk Profiles in Heart Failure: Baseline, Residual, Worsening, and Advanced Heart Failure Risk. *Circ Heart Fail*; 13(6):e007132.
59. Nativi-Nicolau J, Judge DP, Hoffman JE, Gundapaneni B, Keohane D, Sultan MB, et al. (2021): Natural history and progression of transthyretin amyloid cardiomyopathy: insights from ATTR-ACT. *ESC Heart Fail*; 8(5):3875-84.

60. Judge DP, Gillmore JD, Alexander KM, Ambardekar AV, Cappelli F, Fontana M, et al. (2024): Long-Term Efficacy and Safety of Acoramidis in ATTR-CM: Initial Report From the Open-Label Extension of the ATTRIBUTE-CM Trial. *Circulation*:1-31.
61. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451-5.
62. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. (2018): A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*; 39(30):2799-806.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-137: Suchstrategie für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.03.2025	
Zeitsegment	Embase 1974 to 2025 February 28	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [61]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp amyloidosis/	64561
2	exp heart amyloidosis/	8589
3	exp familial amyloidosis/	4577
4	exp ATTR amyloidosis/	4916
5	exp hereditary transthyretin amyloidosis/	1361
6	exp senile systemic amyloidosis/	96
7	exp amyloid/	35288
8	amyloid*.mp.	214052
9	exp ATTR amyloidosis/	4916
10	prealbumin.mp.	5985
11	transthyretin.mp.	21638
12	ATTR.mp.	6551
13	ATTRwt.mp.	588
14	wtATTR.mp.	132
15	ATTRh.mp.	14
16	hATTR.mp.	657
17	mATTR.mp.	29
18	ATTRm.mp.	145
19	ATTRv.mp.	695
20	vATTR.mp.	12
21	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	232431
22	exp cardiomyopathy/	261175
23	exp familial amyloid cardiomyopathy/	979
24	cardiomyopath*.mp.	216569
25	exp heart failure/	716192
26	heart failure.mp.	561872
27	cardiac.mp.	1322762

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

28	cardio*.mp.	2228873
29	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	3190516
30	21 and 29	27373
31	random*.tw.	2172542
32	placebo*.mp.	552506
33	double-blind*.tw.	259262
34	31 or 32 or 33	2460166
35	exp acoramidis/	151
36	acoramidis.mp.	156
37	AG-10.mp.	304
38	AG10.mp.	133
39	T12B44A1OE.mp.	0
40	1446711-81-4.mp.	0
41	2242751-53-5.mp.	0
42	35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41	506
43	30 AND 34 AND 42	36

Tabelle 4-138: Suchstrategie für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.03.2025	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to February 28, 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [61]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Amyloidosis/	30102
2	exp Amyloidosis, Familial/	3553
3	exp amyloid/	77206
4	amyloid*.mp.	150296
5	prealbumin.mp.	9396
6	transthyretin.mp.	8219
7	ATTR.mp.	2259
8	ATTRwt.mp.	332
9	wtATTR.mp.	50
10	ATTRh.mp.	5
11	hATTR.mp.	204

12	mATTR.mp.	16
13	ATTRm.mp.	66
14	ATTRv.mp.	475
15	vATTR.mp.	5
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	157560
17	exp Cardiomyopathies/	118811
18	cardiomyopath*.mp.	126535
19	exp Heart Failure/	158604
20	heart failure.mp.	281229
21	cardiac.mp.	947618
22	cardio*.mp.	1262061
23	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	1962498
24	16 and 23	11601
25	randomized controlled trial.pt.	632703
26	randomized.mp.	1118960
27	placebo.mp.	264751
28	25 or 26 or 27	1193096
29	acoramidis.mp.	24
30	AG-10.mp.	183
31	AG10.mp.	117
32	T12B44A1OE.mp.	1
33	1446711-81-4.mp.	0
34	2242751-53-5.mp.	0
35	29 or 30 or 31 or 32 or 32 or 33 or 34	321
36	24 AND 28 AND 35	7

Tabelle 4-139: Suchstrategie für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - COCHRANE

Datenbankname	COCHRANE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.03.2025	
Zeitsegment	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2025	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp amyloidosis/	338
2	exp familial amyloidosis/	123

3	exp amyloid/	858
4	amyloid*.mp.	3949
5	prealbumin.mp.	1288
6	transthyretin.mp.	556
7	ATTR.mp.	273
8	ATTRwt.mp.	20
9	wtATTR.mp.	17
10	ATTRh.mp.	0
11	hATTR.mp.	164
12	mATTR.mp.	0
13	ATTRm.mp.	11
14	ATTRv.mp.	49
15	vATTR.mp.	0
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	5214
17	exp cardiomyopathy/	2717
18	cardiomyopath*.mp.	5856
19	exp heart failure/	14721
20	heart failure.mp.	38653
21	cardiac.mp.	82325
22	cardio*.mp.	144512
23	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	206119
24	16 and 23	825
25	acoramidis.mp.	11
26	AG-10.mp.	10
27	AG10.mp.	16
28	T12B44A10E.mp.	0
29	1446711-81-4.mp.	0
30	2242751-53-5.mp.	1
31	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30	32
32	24 AND 31	15

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT mit Acoramidis für einen indirekten Vergleich

Für die Suche nach RCTs mit den zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis für einen indirekten Vergleich wird die Suchstrategie für die Suche nach RCTs mit Acoramidis aus Anhang 4-A1 verwendet.

Suche nach RCT mit der zVT Tafamidis für einen indirekten Vergleich

Tabelle 4-140: Suchstrategie für Suche nach RCT für indirekte Vergleiche – Suche nach RCT mit der zVT Tafamidis - EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.03.2025	
Zeitsegment	Embase 1974 to 2025 February 28	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [61]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp amyloidosis/	64561
2	exp heart amyloidosis/	8589
3	exp familial amyloidosis/	4577
4	exp ATTR amyloidosis/	4916
5	exp hereditary transthyretin amyloidosis/	1361
6	exp senile systemic amyloidosis/	96
7	exp amyloid/	35288
8	amyloid*.mp.	214052
9	exp ATTR amyloidosis/	4916
10	prealbumin.mp.	5985
11	transthyretin.mp.	21638
12	ATTR.mp.	6551
13	ATTRwt.mp.	588
14	wtATTR.mp.	132
15	ATTRh.mp.	14
16	hATTR.mp.	657
17	mATTR.mp.	29
18	ATTRm.mp.	145
19	ATTRv.mp.	695
20	vATTR.mp.	12
21	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	232431
22	exp cardiomyopathy/	261175
23	exp familial amyloid cardiomyopathy/	979
24	cardiomyopath*.mp.	216569
25	exp heart failure/	716192
26	heart failure.mp.	561872
27	cardiac.mp.	1322762

28	cardio*.mp.	2228873
29	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	3190516
30	21 and 29	27373
31	random*.tw.	2172542
32	placebo*.mp.	552506
33	double-blind*.tw.	259262
34	31 or 32 or 33	2460166
35	exp tafamidis/	1788
36	tafamidis.mp.	1874
37	vyndaqel.mp.	109
38	vyndaquel.mp.	5
39	vyndamax.mp.	36
40	FX1006A.mp.	0
41	FX-1006A.mp.	14
42	PF06291826.mp.	0
43	PF-06291826.mp.	2
44	PF6291826.mp.	0
45	PF-6291826.mp.	0
46	594839-88-0.mp.	1
47	35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46	1877
48	30 AND 34 AND 47	233

Tabelle 4-141: Suchstrategie für Suche nach RCT für indirekte Vergleiche – Suche nach RCT mit der zVT Tafamidis – MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.03.2025	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to February 28, 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [61]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Amyloidosis/	30102
2	exp Amyloidosis, Familial/	3553
3	exp amyloid/	77206
4	amyloid*.mp.	150296
5	prealbumin.mp.	9396

6	transthyretin.mp.	8219
7	ATTR.mp.	2259
8	ATTRwt.mp.	332
9	wtATTR.mp.	50
10	ATTRh.mp.	5
11	hATTR.mp.	204
12	mATTR.mp.	16
13	ATTRm.mp.	66
14	ATTRv.mp.	475
15	vATTR.mp.	5
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	157560
17	exp Cardiomyopathies/	118811
18	cardiomyopath*.mp.	126535
19	exp Heart Failure/	158604
20	heart failure.mp.	281229
21	cardiac.mp.	947618
22	cardio*.mp.	1262061
23	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	1962498
24	16 and 23	11601
25	randomized controlled trial.pt.	632703
26	randomized.mp.	1118960
27	placebo.mp.	264751
28	25 or 26 or 27	1193096
29	tafamidis.mp.	610
30	vyndaquel.mp.	26
31	vyndaquel.mp.	0
32	vyndamax.mp.	11
33	FX1006A.mp.	0
34	FX-1006A.mp.	4
35	PF06291826.mp.	0
36	PF-06291826.mp.	0
37	PF6291826.mp.	0
38	PF-6291826.mp.	0
39	594839-88-0.mp.	1
40	29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39	611
41	24 AND 28 AND 40	67

Tabelle 4-142: Suchstrategie für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - COCHRANE

Datenbankname	COCHRANE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.03.2025	
Zeitsegment	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2025	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp amyloidosis/	338
2	exp familial amyloidosis/	123
3	exp amyloid/	858
4	amyloid*.mp.	3949
5	prealbumin.mp.	1288
6	transthyretin.mp.	556
7	ATTR.mp.	273
8	ATTRwt.mp.	20
9	wtATTR.mp.	17
10	ATTRh.mp.	0
11	hATTR.mp.	164
12	mATTR.mp.	0
13	ATTRm.mp.	11
14	ATTRv.mp.	49
15	vATTR.mp.	0
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	5214
17	exp cardiomyopathy/	2717
18	cardiomyopath*.mp.	5856
19	exp heart failure/	14721
20	heart failure.mp.	38653
21	cardiac.mp.	82325
22	cardio*.mp.	144512
23	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	206119
24	16 and 23	825
25	tafamidis.mp.	174
26	vyndaqel.mp.	6
27	vyndaquel.mp.	0
28	vyndamax.mp.	2
29	FX1006A.mp.	0

30	FX-1006A.mp.	9
31	PF06291826.mp.	1
32	PF-06291826.mp.	14
33	PF6291826.mp.	0
34	PF-6291826.mp.	2
35	594839-88-0.mp.	1
36	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35	180
37	24 AND 36	113

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.03.2025
Eingabefeld	Intervention
Suchstrategie	acoramidis OR AG-10 OR AG10 OR T12B44A1OE OR 1446711-81-4 OR 2242751-53-5
Treffer	12

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	03.03.2025
Suchstrategie	acoramidis OR "AG-10" OR AG10 OR T12B44A1OE OR 1446711-81-4 OR 2242751-53-5
Treffer	12

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	03.03.2025
Suchstrategie	acoramidis OR AG-10 OR AG10 OR T12B44A1OE OR 1446711-81-4 OR 2242751-53-5
Treffer	3

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT mit Acoramidis für einen indirekten Vergleich

Für die Suche nach RCTs mit den zu bewertenden Arzneimittel Acoramidis für einen indirekten Vergleich wird die Suchstrategie für die Suche nach RCTs mit Acoramidis aus Anhang 4-B1 verwendet.

Suche nach RCT mit der zVT Tafamidis für einen indirekten Vergleich

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.03.2025
Eingabefeld	Intervention
Suchstrategie	tafamidis OR vyndaqel OR vyndaquel OR vyndamax OR FX1006A OR FX-1006A OR FX 1006A OR PF6291826 OR PF-6291826 OR PF 6291826 OR PF06291826 OR PF-06291826 OR PF 06291826 [intervention]
Treffer	49

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	03.03.2025
Suchstrategie	tafamidis OR vyndaqel OR vyndaquel OR vyndamax OR FX1006A OR FX-1006A OR FX 1006A OR PF6291826 OR PF-6291826 OR PF 6291826 OR PF06291826 OR PF-06291826 OR PF 06291826
Treffer	58

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	03.03.2025
Suchstrategie	tafamidis OR vyndaquel OR vyndaquel OR vyndamax OR FX1006A OR FX-1006A OR "FX 1006A" OR PF6291826 OR PF-6291826 OR "PF 6291826" OR PF06291826 OR PF-06291826 OR "PF 06291826"
Treffer	11

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT mit Acoramidis für einen indirekten Vergleich

Nr.	Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
1	Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, et al. (2024): Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med; 390(2):132-42.	Eingeschlossen
2	Cochrane Central Register of Controlled Trials (2019): Study of the Efficacy and Safety of AG10 in participants with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM). URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN-02068396 https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=cctr&AN=CN-02068396 .	A7
3	Cochrane Central Register of Controlled Trials (2019): A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of AG10 in Subjects with Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTRIBUTE-CM Trial). URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN-02719749 https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=cctr&AN=CN-02719749 .	A7

Suche nach RCT mit der zVT Tafamidis für einen indirekten Vergleich

Nr.	Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
1	Rozenbaum MH, Tran D, Bhambri R, Nativi-Nicolau J (2022): Annual Cardiovascular-Related Hospitalization Days Avoided with Tafamidis in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. American Journal of Cardiovascular Drugs; 22(4):445 - 50.	A7
2	Sperry BW, Hanna M, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Floden L, Stewart M, et al. (2023): Association of Tafamidis with Health Status in Patients with ATTR Cardiac	A7

Nr.	Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
	Amyloidosis: A Post Hoc Analysis of the ATTR-ACT Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiology; 8(3):275 - 80.	
3	Witteles R, Jefferies JL, Kapa S, Cappelli F, Sultan MB, Gundapaneni B, et al. (2024): Atrial Fibrillation as a Prognostic Factor for All-Cause Mortality in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. JACC: CardioOncology; 6(4):592 - 8.	A4
4	Miller AB, Januzzi JL, O'Neill BJ, Gundapaneni B, Patterson TA, Sultan MB, et al. (2021): Causes of Cardiovascular Hospitalization and Death in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial [ATTR-ACT]). American Journal of Cardiology; 148:146 - 50.	A7
5	Kazi DS, Bellows BK, Baron SJ, Shen C, Cohen DJ, Spertus JA, et al. (2020): Cost-Effectiveness of Tafamidis Therapy for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Circulation; 141(15):1214 - 24.	A4
6	CCRCT(2014): A double-blind, randomized study looking at the efficacy, safety and tolerability of tafamidis meglumine (PF-06291826) 20 mg or 80 mg compared to placebo when taken daily by oral administration mouth in subjects diagnosed with transthyretin cardiomyopathy (TTR-CM) [Zugriff: 2014//]. URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN-01818626	A7
7	Grogan M, Davis MK, Crespo-Leiro MG, Sultan MB, Gundapaneni B, Stedile Angeli F, et al. (2024): Effect of long-term tafamidis treatment on health-related quality of life in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. European Journal of Heart Failure; 26(3):612 - 5.	Eingeschlossen
8	Shah SJ, Fine N, Garcia-Pavia P, Klein AL, Fernandes F, Weissman NJ, et al. (2024): Effect of Tafamidis on Cardiac Function in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Post Hoc Analysis of the ATTR-ACT Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiology; 9(1):25 - 34.	A4
9	Sperry BW, Sultan MB, Gundapaneni B, Tai SS, Witteles RM (2024): Effect of Tafamidis on Renal Function in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in ATTR-ACT. JACC: CardioOncology; 6(2):300 - 6.	A2
10	Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, et al. (2021): Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. European Journal of Heart Failure; 23(2):277 - 85.	Eingeschlossen
11	Rapezzi C, Elliott P, Damy T, Nativi-Nicolau J, Berk JL, Velazquez EJ, et al. (2021): Efficacy of Tafamidis in Patients With Hereditary and Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Further Analyses From ATTR-ACT. JACC: Heart Failure; 9(2):115 - 23.	A2
12	Li H, Rozenbaum M, Casey M, Sultan MB (2022): Estimating the Effect of Tafamidis on Cardiovascular-Related Hospitalization in NYHA Class III Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in the Presence of Death. Cardiology (Switzerland); 147(4):398 - 405.	A7
13	Li B, Alvir J, Stewart M (2020): Extrapolation of Survival Benefits in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Receiving Tafamidis: Analysis of the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial. Cardiology and Therapy; 9(2):535 - 40.	A4
14	Rozenbaum MH, Garcia A, Grima D, Tran D, Bhambri R, Stewart M, et al. (2022):	A4

Nr.	Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
	Health impact of tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy patients: an analysis from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and the open-label long-Term extension studies. European heart journal Quality of care & clinical outcomes; 8(5):529.	
15	Hanna M, Damy T, Grogan M, Stewart M, Gundapaneni B, Patterson TA, et al. (2021): Impact of Tafamidis on Health-Related Quality of Life in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). American Journal of Cardiology; 141:98 - 105.	A2
16	Elliott P, Gundapaneni B, Sultan MB, Ines M, Garcia-Pavia P (2023): Improved long-term survival with tafamidis treatment in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy and severe heart failure symptoms. European Journal of Heart Failure; 25(11):2060 - 4.	A5
17	Hanna M, Fine NM, Gundapaneni B, Sultan MB, Witteles RM (2022): Improvements in Efficacy Measures With Tafamidis in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial. JACC Advances; 1(5):100148.	A2
18	Drachman B, Damy T, Hanna M, Wang R, Angeli FS, Garcia-Pavia P (2024): Long-term tafamidis efficacy in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy by baseline left ventricular ejection fraction. European Journal of Heart Failure; 26(9):2038 - 46.	Eingeschlossen
19	Vong C, Boucher M, Riley S, Harnisch LO (2021): Modeling of Survival and Frequency of Cardiovascular-Related Hospitalization in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Treated with Tafamidis. American Journal of Cardiovascular Drugs; 21(5):535 - 43.	A4
20	Nativi-Nicolau J, Judge DP, Hoffman JE, Gundapaneni B, Keohane D, Sultan MB, et al. (2021): Natural history and progression of transthyretin amyloid cardiomyopathy: insights from ATTR-ACT. ESC Heart Failure; 8(5):3875 - 84.	A5
21	Garcia-Pavia P, Fine N, Weissman NJ, Castano A, Gundapaneni B, Sultan MB, et al. (2021): Patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy may have preserved, mildly reduced, or reduced ejection fraction. European heart journal; 42(SUPPL 1):717.	A7
22	CCRCT (2013): Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy [Zugriff: 2013/]. URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN-01479302	A7
23	Garcia-Pavia P, Sultan MB, Gundapaneni B, Sekijima Y, Perfetto F, Hanna M, et al. (2024): Tafamidis Efficacy Among Octogenarian Patients in the Phase 3 ATTR-ACT and Ongoing Long-Term Extension Study. JACC: Heart Failure; 12(1):150 - 60.	A1
24	Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. (2018): Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. New England Journal of Medicine; 379(11):1007 - 16.	A2

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT03294707	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2017):AG10-001 - Single and Multiple Ascending Dose Study Assessing the Safety, Tolerability, PK and PD of AG10(NCT03294707). Stand des Eintrags: 19.09.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03294707	A5
2	NCT03458130	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2018):AG10-201 - Study of AG10 in Amyloid Cardiomyopathy(NCT03458130). Stand des Eintrags: 16.11.2022. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03458130	A6
3	NCT03536767	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2018):AG10-202 - Open-Label Study of AG10 in Patients With Cardiomyopathy(NCT03536767). Stand des Eintrags: 03.02.2023. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03536767	A5
4	NCT03860935	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2019):AG10-301 2018-004280-32 - Efficacy and Safety of AG10 in Subjects With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy(NCT03860935). Stand des Eintrags: 27.06.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03860935	A3
5	NCT04418024	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2020):AG10-333 2018-004670-10 - Efficacy and Safety of AG10 in Subjects with Transthyretin Amyloid Polyneuropathy(NCT04418024). Stand des Eintrags: 19.09.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04418024	A1
6	NCT04610138	Clene Nanomedicine (2021):CNMZnAg.202 - Study of ZnAg Liquid Solution to Treat COVID-19 Symptomatic Participants(NCT04610138). Stand des Eintrags: 03.04.2023. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04610138	A1
7	NCT04622046	Alexion Pharmaceuticals, Inc. (2020):ALXN2060-TAC-302 - A Phase 3 Study of ALXN2060 in Japanese Participants With Symptomatic ATTR-CM(NCT04622046). Stand des Eintrags: 16.12.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04622046	A5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
8	NCT04769479	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2021):AG10-006 - A Single Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Acoramidis Modified Release Formulations in Healthy Subjects(NCT04769479). Stand des Eintrags: 19.09.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04769479	A5
9	NCT04882735	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2021):AG10-334 - Efficacy and Safety of Acoramidis (AG10) in Subjects with Transthyretin Amyloid Polyneuropathy (ATTRibute-PN)(NCT04882735). Stand des Eintrags: 19.09.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04882735	A1
10	NCT04958135	Alexion Pharmaceuticals, Inc. (2021):ALXN2060-HV-101 - Study to Assess the Effect of Food on a Single Dose of Acoramidis in Healthy Adult Participants(NCT04958135). Stand des Eintrags: 24.09.2021. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04958135	A5
11	NCT04988386	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2021):AG10-304 - Open-Label Safety Study of Acoramidis (AG10) in Symptomatic ATTR Participants(NCT04988386). Stand des Eintrags: 08.09.2023. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04988386	A5
12	NCT06563895	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2025):AG10-501 - Acoramidis Transthyretin Amyloidosis Prevention Trial in the Young (ACT-EARLY) Study in Asymptomatic Carriers of a Pathogenic TTR Variant(NCT06563895). Stand des Eintrags: 16.12.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06563895	A1
EU-CTR			
13	2018-004280-32	Eidos Therapeutics, Inc. (5-10):AG10-301 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of AG10 in Subjects with Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTRIBUTE-CM Trial)(2018-004280-32). [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004280-32	A3
14	2018-004670-10	Eidos Therapeutics, Inc. (7-07):AG10-333 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of AG10 in Subjects with Symptomatic Transthyretin Amyloid Polyneuropathy (ATTRibute-PN Trial)(2018-004670-10). [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004670-10	A1
15	2020-005643-22	Eidos Therapeutics, Inc. (2-07):AG10-304 - An Open-Label Extension and Safety Monitoring Study of Acoramidis (AG10) in Participants with Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Who Completed the Phase 3 ATTRibute-CM Trial (AG10-301)(2020-005643-22). [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005643-22	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ICTRP			
16	2020-005643-22	Eidos Therapeutics, Inc. (2021):AG10-304 - An Open-Label Extension and Safety Monitoring Study of Acoramidis (AG10) in Participants with Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Who Completed the Phase 3 ATTRibute-CM Trial (AG10-301)(2020-005643-22). Stand des Eintrags: 02.09.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005643-22-DK	A5
17	CTIS2024-515092-36-00	Eidos Therapeutics Inc. (2024):2020-005643-22 - An Open-Label Extension and Safety Monitoring Study of Acoramidis (AG10) in Participants with Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Who Completed the Phase 3 ATTRibute-CM Trial (AG10-301) - AG10-304(CTIS2024-515092-36-00). Stand des Eintrags: 11.11.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-515092-36-00	A5
18	ISRCTN11628974	Eidos Therapeutics, Inc. (2022):AG10-009, QSC206655, IRAS 1005767, Nil known - A multiple dose study to evaluate the pharmacokinetics of an acoramidis (AG10) modified release tablet formulation in healthy subjects(ISRCTN11628974). Stand des Eintrags: 28.11.2023. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11628974	A5
19	NCT03294707	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2017):AG10-001 - A Phase 1 Randomized, Placebo-controlled, Single and Multiple Ascending Dose Study of the Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AG10 in Healthy Subjects(NCT03294707). Stand des Eintrags: 23.09.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03294707	A5
20	NCT03458130	Eidos Therapeutics (2018):AG10-201 - A Phase 2, Randomized, Placebo-controlled, Dose-ranging Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AG10 in Patients With Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy(NCT03458130). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03458130	A6
21	NCT03536767	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2018):AG10-202 - An Open-Label Extension and Safety Monitoring Study of Patients With Symptomatic Transthyretin Cardiomyopathy Who Have Completed the Phase II Study AG10-201(NCT03536767). Stand des Eintrags: 13.02.2023. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03536767	A5
22	NCT03860935	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2019):2018-004280-32, AG10-301 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of AG10 in Subjects With Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTRibute-CM Trial)(NCT03860935). Stand des Eintrags: 18.07.2023. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03860935	A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
23	NCT04769479	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2021):AG10-006 - A Single Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Acoramidis Modified Release Tablet Formulations in Healthy Subjects(NCT04769479). Stand des Eintrags: 23.09.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04769479	A5
24	NCT04882735	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2021):AG10-334 - A Phase 3, Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Acoramidis in Subjects with Symptomatic Transthyretin Amyloid Polyneuropathy (ATTRIBUTE-PN Study)(NCT04882735). Stand des Eintrags: 23.09.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04882735	A1
25	NCT04958135	Alexion Pharmaceuticals (2021):ALXN2060-HV-101 - A Phase 1, Randomized, Open-Label, 2-Period, 2-Sequence, 2-Way Crossover Study to Assess the Effect of Food on the Single Dose Pharmacokinetics of Acoramidis in Healthy Participants(NCT04958135). Stand des Eintrags: 04.10.2021. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04958135	A5
26	NCT04988386	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2021):AG10-304 - An Open-Label Extension and Safety Monitoring Study of Acoramidis (AG10) in Participants With Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Who Completed the Phase 3 ATTRIBUTE-CM Trial (AG10-301)(NCT04988386). Stand des Eintrags: 18.09.2023. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04988386	A5
27	NCT06563895	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2024):AG10-501 - A Phase 3, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Acoramidis for Transthyretin Amyloidosis Prevention in the Young (ACT-EARLY Trial)(NCT06563895). Stand des Eintrags: 23.09.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06563895	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT mit Acoramidis für einen indirekten Vergleich

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT03294707	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2017):AG10-001 - Single and Multiple Ascending Dose Study Assessing the Safety, Tolerability, PK and PD of AG10(NCT03294707). Stand des Eintrags: 19.09.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03294707	A5
2	NCT03458130	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2018):AG10-201 - Study of AG10 in Amyloid Cardiomyopathy(NCT03458130). Stand des Eintrags: 16.11.2022. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03458130	A6

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
3	NCT03536767	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2018):AG10-202 - Open-Label Study of AG10 in Patients With Cardiomyopathy(NCT03536767). Stand des Eintrags: 03.02.2023. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03536767	A5
4	NCT03860935	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2019):AG10-301 2018-004280-32 - Efficacy and Safety of AG10 in Subjects With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy(NCT03860935). Stand des Eintrags: 27.06.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03860935	Eingeschlossen
5	NCT04418024	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2020):AG10-333 2018-004670-10 - Efficacy and Safety of AG10 in Subjects with Transthyretin Amyloid Polyneuropathy(NCT04418024). Stand des Eintrags: 19.09.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04418024	A1
6	NCT04610138	Clene Nanomedicine (2021):CNMZnAg.202 - Study of ZnAg Liquid Solution to Treat COVID-19 Symptomatic Participants(NCT04610138). Stand des Eintrags: 03.04.2023. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04610138	A1
7	NCT04622046	Alexion Pharmaceuticals, Inc. (2020):ALXN2060-TAC-302 - A Phase 3 Study of ALXN2060 in Japanese Participants With Symptomatic ATTR-CM(NCT04622046). Stand des Eintrags: 16.12.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04622046	A5
8	NCT04769479	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2021):AG10-006 - A Single Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Acoramidis Modified Release Formulations in Healthy Subjects(NCT04769479). Stand des Eintrags: 19.09.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04769479	A5
9	NCT04882735	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2021):AG10-334 - Efficacy and Safety of Acoramidis (AG10) in Subjects with Transthyretin Amyloid Polyneuropathy (ATTRibute-PN)(NCT04882735). Stand des Eintrags: 19.09.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04882735	A1
10	NCT04958135	Alexion Pharmaceuticals, Inc. (2021):ALXN2060-HV-101 - Study to Assess the Effect of Food on a Single Dose of Acoramidis in Healthy Adult Participants(NCT04958135). Stand des Eintrags: 24.09.2021. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04958135	A5
11	NCT04988386	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2021):AG10-304 - Open-Label Safety Study of Acoramidis (AG10) in Symptomatic ATTR Participants(NCT04988386). Stand des Eintrags: 08.09.2023. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04988386	A5
12	NCT06563895	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2025):AG10-501 - Acoramidis Transthyretin Amyloidosis Prevention Trial in the Young (ACT-EARLY) Study in Asymptomatic Carriers of a Pathogenic TTR Variant(NCT06563895). Stand des Eintrags:	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		16.12.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06563895	
EU-CTR			
13	2018-004280-32	Eidos Therapeutics, Inc. (5-10):AG10-301 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of AG10 in Subjects with Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTRIBUTE-CM Trial)(2018-004280-32). [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004280-32	Eingeschlossen
14	2018-004670-10	Eidos Therapeutics, Inc. (7-07):AG10-333 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of AG10 in Subjects with Symptomatic Transthyretin Amyloid Polyneuropathy (ATTRIBUTE-PN Trial)(2018-004670-10). [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004670-10	A1
15	2020-005643-22	Eidos Therapeutics, Inc. (2-07):AG10-304 - An Open-Label Extension and Safety Monitoring Study of Acoramidis (AG10) in Participants with Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Who Completed the Phase 3 ATTRIBUTE-CM Trial (AG10-301)(2020-005643-22). [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005643-22	A5
ICTRP			
16	2020-005643-22	Eidos Therapeutics, Inc. (2021):AG10-304 - An Open-Label Extension and Safety Monitoring Study of Acoramidis (AG10) in Participants with Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Who Completed the Phase 3 ATTRIBUTE-CM Trial (AG10-301)(2020-005643-22). Stand des Eintrags: 02.09.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005643-22-DK	A5
17	CTIS2024-515092-36-00	Eidos Therapeutics Inc. (2024):2020-005643-22 - An Open-Label Extension and Safety Monitoring Study of Acoramidis (AG10) in Participants with Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Who Completed the Phase 3 ATTRIBUTE-CM Trial (AG10-301) - AG10-304(CTIS2024-515092-36-00). Stand des Eintrags: 11.11.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-515092-36-00	A5
18	ISRCTN11628974	Eidos Therapeutics, Inc. (2022):AG10-009, QSC206655, IRAS 1005767, Nil known - A multiple dose study to evaluate the pharmacokinetics of an acoramidis (AG10) modified release tablet formulation in healthy subjects(ISRCTN11628974). Stand des Eintrags: 28.11.2023. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11628974	A5
19	NCT03294707	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2017):AG10-001 - A Phase 1 Randomized, Placebo-controlled, Single and	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Multiple Ascending Dose Study of the Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AG10 in Healthy Subjects(NCT03294707). Stand des Eintrags: 23.09.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03294707	
20	NCT03458130	Eidos Therapeutics (2018):AG10-201 - A Phase 2, Randomized, Placebo-controlled, Dose-ranging Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AG10 in Patients With Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy(NCT03458130). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03458130	A6
21	NCT03536767	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2018):AG10-202 - An Open-Label Extension and Safety Monitoring Study of Patients With Symptomatic Transthyretin Cardiomyopathy Who Have Completed the Phase II Study AG10-201(NCT03536767). Stand des Eintrags: 13.02.2023. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03536767	A5
22	NCT03860935	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2019):2018-004280-32, AG10-301 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of AG10 in Subjects With Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTRIBUTE-CM Trial)(NCT03860935). Stand des Eintrags: 18.07.2023. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03860935	Eingeschlossen
23	NCT04769479	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2021):AG10-006 - A Single Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Acoramidis Modified Release Tablet Formulations in Healthy Subjects(NCT04769479). Stand des Eintrags: 23.09.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04769479	A5
24	NCT04882735	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2021):AG10-334 - A Phase 3, Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Acoramidis in Subjects with Symptomatic Transthyretin Amyloid Polyneuropathy (ATTRIBUTE-PN Study)(NCT04882735). Stand des Eintrags: 23.09.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04882735	A1
25	NCT04958135	Alexion Pharmaceuticals (2021):ALXN2060-HV-101 - A Phase 1, Randomized, Open-Label, 2-Period, 2-Sequence, 2-Way Crossover Study to Assess the Effect of Food on the Single Dose Pharmacokinetics of Acoramidis in Healthy Participants(NCT04958135). Stand des Eintrags: 04.10.2021. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04958135	A5
26	NCT04988386	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2021):AG10-304 - An Open-Label Extension and Safety Monitoring Study of Acoramidis (AG10) in Participants With Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Who Completed the Phase 3 ATTRIBUTE-CM Trial (AG10-301)(NCT04988386). Stand des Eintrags: 18.09.2023. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04988386	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
27	NCT06563895	Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (2024):AG10-501 - A Phase 3, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Acoramidis for Transthyretin Amyloidosis Prevention in the Young (ACT-EARLY Trial)(NCT06563895). Stand des Eintrags: 23.09.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06563895	A1

Suche nach RCT mit der zVT Tafamidis für einen indirekten Vergleich

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT00409175	Pfizer (2007):FX-005 B3461020 - Safety and Efficacy St+E29+D2:D50+D2:D49+D2:D48+D2:D49+D2:D50	A1
2	NCT00630864	Pfizer (2008):FX1A-201 B3461022 - The Effects of Fx-1006A on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients With Non-V30M Transthyretin Amyloidosis(NCT00630864). Stand des Eintrags: 18.01.2013. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00630864	A1
3	NCT00694161	Pfizer (2008):FX1B-201 B3461025 - The Effects Of Fx-1006A On Transthyretin Stabilization And Clinical Outcome Measures In Patients With V122I Or Wild-Type TTR Amyloid Cardiomyopathy(NCT00694161). Stand des Eintrags: 11.01.2013. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00694161	A1
4	NCT00791492	Pfizer (2008):FX-006 B3461021 - An Extension of Study Fx-005 Evaluating Long-Term Safety And Clinical Outcomes Of Fx-1006A In Patients With Transthyretin Amyloid Polyneuropathy(NCT00791492). Stand des Eintrags: 17.12.2012. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00791492	A5
5	NCT00925002	Pfizer (2009):FX1A-303 B3461023 2009-011535-12 - Safety And Efficacy Evaluation Of Fx-1006A In Subjects With Transthyretin Amyloidosis(NCT00925002). Stand des Eintrags: 29.07.2021. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00925002	A5
6	NCT00935012	Pfizer (2009):FX1B-303 B3461026 - Safety And Efficacy Evaluation Of Fx-1006a In Patients With V122i Or Wild-Type Transthyretin (TTR) Amyloid Cardiomyopathy(NCT00935012). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00935012	A1
7	NCT01358565	Pfizer (2010):FX1A-105 B3461016 - Pharmacokinetics Of Orally Administered Fx-1006A In Subjects With Hepatic Dysfunction(NCT01358565). Stand des Eintrags: 23.06.2011. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01358565	A1
8	NCT01369836	Pfizer (2011):B3461009 - Study Of Single Doses Of PF-06291826 (Tafamidis) In Japanese And Western	A5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Subjects(NCT01369836). Stand des Eintrags: 13.09.2011. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01369836	
9	NCT01435655	Pfizer (2011):B3461010 - The Effect Of Tafamidis For The Transthyretin Amyloid Polyneuropathy Patients With V30M Or Non-V30M Transthyretin(NCT01435655). Stand des Eintrags: 09.09.2015. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01435655	A1
10	NCT01655511	Pfizer (2012):B3461040 B3461040 - Safety And Pharmacokinetic Assessment Of Orally Administered Tafamidis In Healthy Volunteers(NCT01655511). Stand des Eintrags: 27.09.2012. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01655511	A1
11	NCT01775761	Pfizer (2013):B3461031 - A Study To Determine Any Effect Of Tafamidis On Electrocardiographic Intervals, Specifically The Rate Corrected QT Interval (QTc)(NCT01775761). Stand des Eintrags: 21.05.2013. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01775761	A4
12	NCT01994889	Pfizer (2013):B3461028 2012-002465-35 ATTR-ACT - Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy(NCT01994889). Stand des Eintrags: 24.04.2019. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01994889	Eingeschlossen
13	NCT02146378	Pfizer (2014):B3461042 - Vyndaqel Drug Use Investigation (Regulatory Post Marketing Commitment Plan)(NCT02146378). Stand des Eintrags: 23.03.2023. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02146378	A5
14	NCT02189330	Pfizer (2014):B3461030 - A Study To Estimate How Much Tafamidis Created In Different Ways Can Be Measured in Blood Samples(NCT02189330). Stand des Eintrags: 15.07.2014. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02189330	A5
15	NCT02217813	Pfizer (2014):B3461044 2014-003271-35 - A Bioequivalence Study Comparing Two Different Tafamidis Formulations(NCT02217813). Stand des Eintrags: 07.01.2015. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02217813	A1
16	NCT02406560	Pfizer (2015):B3461050 2015-000706-19 - A Study Comparing The Amounts of Tafamidis In The Blood With Or Without Food(NCT02406560). Stand des Eintrags: 07.08.2015. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02406560	A4
17	NCT02534740	Pfizer (2015):B3461052 2015-002315-15 - A Study Comparing Amounts of Tafamidis In The Blood With Or Without Food(NCT02534740). Stand des Eintrags: 22.12.2015. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02534740	A4
18	NCT02697864	Pfizer (2016):B3461051 2016-000295-16 - A Study Comparing Amounts of Tafamidis In The Blood Without Food(NCT02697864). Stand des Eintrags: 24.07.2017. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02697864	A4

		https://clinicaltrials.gov/study/NCT02697864	
19	NCT02746926	Pfizer (2016):B3461053 - A Study Comparing Amounts of Tafamidis (PF-06291826) in the Blood Without Food in Healthy Volunteers(NCT02746926). Stand des Eintrags: 28.09.2017. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02746926	A1
20	NCT02791230	Pfizer (2016):B3461045 2016-000868-42 - Long-term Safety of Tafamidis in Subjects With Transthyretin Cardiomyopathy(NCT02791230). Stand des Eintrags: 03.05.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02791230	A5
21	NCT03266705	Pfizer (2017):B3461056 2017-002572-15 - A Study Comparing Amounts of 2 Different Forms of Tafamidis (PF-6291826) in the Blood(NCT03266705). Stand des Eintrags: 14.05.2018. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03266705	A1
22	NCT03280173	Pfizer (2017):B3461054 2017-002769-23 - A Study Comparing the Amounts of 2 Different Forms of Tafamidis (PF06291826), Both With and Without Food, In the Blood(NCT03280173). Stand des Eintrags: 06.04.2018. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03280173	A1
23	NCT03431896	The Cleveland Clinic (2018):17-1301 - Monitoring of Early Disease Progression in Hereditary Transthyretin Amyloidosis(NCT03431896). Stand des Eintrags: 04.04.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03431896	A2
24	NCT03662191	Pfizer (2018):B3461059 2017-004935-35 BA STUDY - Phase I Safety, Pharmacokinetics and Bioavailability Study Comparing Rate and Extent of Absorption of Two Different Forms of Tafamidis (PF-6291826)(NCT03662191). Stand des Eintrags: 11.02.2019. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03662191	A1
25	NCT04108091	Pfizer (2019):B3461064 - Vyndaqel Capsules Special Investigation (ATTR-CM)(NCT04108091). Stand des Eintrags: 10.10.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04108091	A5
26	NCT04253353	Pfizer (2020):B3461075 - A Drug-Drug Interaction Study To Estimate The Effect Of Tafamidis On Rosuvastatin Pharmacokinetics(NCT04253353). Stand des Eintrags: 10.09.2020. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04253353	A4
27	NCT04513600	The Christ Hospital (2020):20-02 - ATTR-Cardiomyopathy Stabilization Following Tafamidis Therapy(NCT04513600). Stand des Eintrags: 27.01.2021. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04513600	A4
28	NCT04535349	University Hospital, Caen (2020):19-226 - Quantitative Analysis of Myocardial Uptake of Bone Radiopharmaceuticals in Patients With Cardiac ATTR Amyloidosis(NCT04535349). Stand des Eintrags: 09.03.2022. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04535349	A5
29	NCT04575116	Pfizer (2020):B3461095 Tafamidis - A Study to Determine the Bioequivalence of Two Doses of Tafamidis(NCT04575116).	A1

		Stand des Eintrags: 08.03.2021. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04575116	
30	NCT04776824	Insel Gruppe AG, University Hospital Bern (2001):2021-00135 - Swiss Cardiac Amyloidosis REgistry (Swiss-CARE)(NCT04776824). Stand des Eintrags: 05.11.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04776824	A5
31	NCT04801329	Pfizer (2021):B3461080 Vyndamax PMS - Korean Post-marketing Surveillance Vyndamax® Capsules for the Treatment of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy(NCT04801329). Stand des Eintrags: 12.01.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04801329	A5
32	NCT04814186	Pfizer (2021):B3461077 - A Study to Assess the Safety and Efficacy Of Tafamidis In Chinese Participants With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM)(NCT04814186). Stand des Eintrags: 09.11.2023. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04814186	A5
33	NCT04828993	Pfizer (2021):B3461078 - The Effect Of Tafamidis Meglumine In Transthyretin Amyloid Polyneuropathy Patients(NCT04828993). Stand des Eintrags: 12.03.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04828993	A1
34	NCT04849754	GCS Ramsay Santé pour l'Enseignement et la Recherche (2021):2020-A01795-34 - Analysis of the Evolution of SUVmax by Quantitative Analysis Method of Bisphosphonate Scintigraphy(NCT04849754). Stand des Eintrags: 18.04.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04849754	A5
35	NCT04963985	Peking University Third Hospital (2021):M2020466 - The Effect of Tafamidis on Transthyretin Stabilization, Safety, Tolerability and Efficacy in Transthyretin Amyloid Polyneuropathy Patients(NCT04963985). Stand des Eintrags: 15.07.2021. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04963985	A1
36	NCT05103943	Centre Hospitalier Régional d'Orléans (2022):CHRO-2021-05 - Amyloidosis TTR Flow Reserve Evaluation(NCT05103943). Stand des Eintrags: 13.12.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05103943	A5
37	NCT05139680	Pfizer (2023):B3461099 - A Study to Examine the Clinical Effectiveness of Tafamidis in Patients With Mixed Phenotype Hereditary Transthyretin Amyloidosis(NCT05139680). Stand des Eintrags: 19.09.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05139680	A5
38	NCT05259072	Oregon Health and Science University (2022):00023310 - carDio-ttranSSfOrm nucLEar Imaging Study(NCT05259072). Stand des Eintrags: 28.02.2022. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05259072	A5
39	NCT05482308	Pfizer (2022):B3461102 2022-001833-35 - A Study to Compare Two Tablet Forms of Tafamidis in Healthy Participants(NCT05482308). Stand des Eintrags: 23.05.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05482308	A1

		https://clinicaltrials.gov/study/NCT05482308	
40	NCT05489523	University of Texas Southwestern Medical Center (2023):STU-2022-0583 - Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Tafamidis in Patients With Transthyretin-mediated Amyloidosis Post Orthotopic Heart Transplantation(NCT05489523). Stand des Eintrags: 22.11.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05489523	A1
41	NCT05498701	Pfizer (2022):B3461103 - A Study Comparing Two Forms of Tafamidis Without Food and the Amount of Tafamidis in the Blood With Food(NCT05498701). Stand des Eintrags: 03.06.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05498701	A1
42	NCT05560555	Pfizer (2022):B3461104 TRAMA - Retrospective Study Collecting Neurological Follow-up of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (ATTRv) Patients Included in B3461028 and B3461045.(NCT05560555). Stand des Eintrags: 13.05.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05560555	A5
43	NCT05776212	University of Edinburgh (2021):202000469 2020-003350-72 - Quantitative-imaging in Cardiac Transthyretin Amyloidosis(NCT05776212). Stand des Eintrags: 16.05.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05776212	A5
44	NCT06086353	Pfizer (2024):B3461106 - A Study to Learn About Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM) in India(NCT06086353). Stand des Eintrags: 25.04.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06086353	A5
45	NCT06251778	Paolo Milani (2024):AC-022-IT - NatiOnal Referral cenTER Study of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy(ATTR) Patients on Tafamidis(NCT06251778). Stand des Eintrags: 11.07.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06251778	A5
46	NCT06273839	Pfizer (2024):B3461114 2023-509241-12-00 - A Study to Learn How Different Forms of Study Medicine Tafamidis Are Taken Up Into The Blood in Healthy Adults(NCT06273839). Stand des Eintrags: 26.06.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06273839	A5
47	NCT06321523	Pfizer (2024):B3461122 - A Study to Learn About the Study Medicine Called Tafamidis 61mg in People Diagnosed With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM)(NCT06321523). Stand des Eintrags: 09.08.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06321523	A5
48	NCT06393465	Pfizer (2024):B3461121 - Real-World Effectiveness of High-Dose Tafamidis on Neurologic Disease Progression in Mixed-Phenotype Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy(NCT06393465). Stand des Eintrags: 01.11.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06393465	A5
49	NCT06705569	Pfizer (2024):B3461115 - A Study to Compare Two Forms of Study Medicine Tafamidis in the Blood in Healthy	A5

		Adults(NCT06705569). Stand des Eintrags: 05.12.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06705569	
EU-CTR			
50	2006-002792-41	FoldRx Pharmaceuticals Limited (0-30):Fx-005 - Safety and Efficacy of Orally Administered Fx-1006A in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP): a Phase II/III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study(2006-002792-41). [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002792-41	A5
51	2007-006791-12	FoldRx Pharmaceuticals Limited (4-02):Fx1A-201 - The Effects of Fx-1006A on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients with Non-V30M Transthyretin Amyloidosis(2007-006791-12). [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006791-12	A5
52	2008-001262-87	FoldRx Pharmaceuticals, Inc. (7-04):Fx-006 - An Open-Label Extension of Study Fx-005 Evaluating Long-Term Safety and Clinical Outcomes of Fx-1006A in Patients with Transthyretin Amyloid Polyneuropathy(2008-001262-87). [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001262-87	A5
53	2009-011535-12	Pfizer Inc. (8-26):Fx1A-303 - Open-Label Safety and Efficacy Evaluation of Fx-1006A in Patients with Transthyretin Amyloidosis(2009-011535-12). [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011535-12	A5
54	2012-002465-35	FoldRx Pharmaceuticals, a Pfizer Company (4-07):B3461028 - A multicentre, international, phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of daily oral dosing of tafamidis meglumine (PF-06291826)...(2012-002465-35). [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002465-35	Eingeschlossen
55	2013-002987-17	Alnylam Pharmaceuticals, Inc (1-25):ALN-TTR02-004 - APOLLO: A Phase 3 Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-Mediated Polyneu...(2013-002987-17). [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002987-17	A2
56	2014-001586-27	SOM Innovation Biotech SL (SOM Biotech) (7-25):SOMCT01-C - Study of SOM0226 in familial amyloid polyneuropathy (FAP) patients and asymptomatic carriers to evaluate protein stabilization activity(2014-001586-27). [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001586-27	A1
57	2016-000868-42	Pfizer Inc. (9-26):B3461045 - A PHASE 3 MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE SAFETY OF DAILY ORAL DOSING OF TAFAMIDIS MEGLUMINE (PF-06291826) 20 MG OR 80 MG IN SUBJECTS DIAGNOSED WITH	A7

		TRANSTHYR...(2016-000868-42). [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000868-42	
58	2019-001458-24	Alnylam Pharmaceuticals, Inc. (9-19):ALN-TTR02-011 - APOLLO-B: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (...)(2019-001458-24). [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001458-24	A2
59	2019-003153-28	Alnylam Pharmaceuticals, Inc. (2-23):ALN-TTRSC02-003 - HELIOS-B: A Phase 3 Global, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Clinical Outcomes, Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with C...(2019-003153-28). [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003153-28	A2
60	2021-003158-21	Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro (CHTMAD), EPE (4-17):MGNT2022 - MAGNETICAL: MAGNetic resonance Evaluation of Tafamidis Impact in Cardiac AmyLoidosis(2021-003158-21). [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003158-21	A5
ICTRP			
61	2006-002792-41	FoldRx Pharmaceuticals Limited (2006):Fx-005 - Safety and Efficacy of Orally Administered Fx-1006A in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP): a Phase II/III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study(2006-002792-41). Stand des Eintrags: 19.03.2012. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002792-41-SE	A5
62	2007-006791-12	FoldRx Pharmaceuticals Limited (2008):Fx1A-201, Not applicable - The Effects of Fx-1006A on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients with Non-V30M Transthyretin Amyloidosis - Not applicable(2007-006791-12). Stand des Eintrags: 19.03.2012. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006791-12-DE	A5
63	2008-001262-87	FoldRx Pharmaceuticals, Inc. (2008):Fx-006, Not applicable - An Open-Label Extension of Study Fx-005 Evaluating Long-Term Safety and Clinical Outcomes of Fx-1006A in Patients with Transthyretin Amyloid Polyneuropathy - Not applicable(2008-001262-87). Stand des Eintrags: 24.07.2012. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001262-87-PT	A5
64	2009-011535-12	Pfizer Inc. (2009):Fx1A-303, NCT00925002 - Open-Label Safety and Efficacy Evaluation of Fx-1006A in Patients with Transthyretin Amyloidosis(2009-011535-12). Stand des Eintrags: 02.10.2012. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-	A5

		011535-12-DE	
65	2012-002465-35	FoldRx Pharmaceuticals, a Pfizer Company (2013):B3461028 - A multicentre, international, phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of daily oral dosing of tafamidis meglumine (PF-06291826) 20 mg or 80 mg in comparison to placebo in subjects diagnosed with transthyretin cardiomyopathy (TTR-CM).(2012-002465-35). Stand des Eintrags: 28.02.2019. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002465-35-GB	Eingeschlossen
66	2016-000868-42	Pfizer Inc. (2016):2016-000868-42-ES, B3461045 - A PHASE 3 MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, EXTENSION(2016-000868-42). Stand des Eintrags: 18.03.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000868-42-SE	A7
67	2021-003158-21	Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro (CHTMAD), EPE (2022):MGNT2022 - MAGNETICAL: MAGNetic resonance Evaluation of Tafamidis Impact in Cardiac AmyLoidosis - MAGNETICAL(2021-003158-21). Stand des Eintrags: 11.11.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003158-21-PT	A5
68	CTIS2023-509241-12-00	Pfizer Inc. (2023):- - B3461114- A Phase 1, Open-Label, Randomized, Three-Treatment, Three-Period, Crossover, Single Dose Study to Estimate the Relative Bioavailability of 61 mg and 70 mg Tafamidis Free Acid Tablets to Commercial 61 mg Tafamidis Free Acid Capsule Administered Under Fasted Conditions in Healthy Adult Participants - B3461114(CTIS2023-509241-12-00). Stand des Eintrags: 22.07.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-509241-12-00	A5
69	CTIS2024-514166-40-00	Pfizer Inc. (2024):- - - B3461115(CTIS2024-514166-40-00). Stand des Eintrags: 10.12.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-514166-40-00	A1
70	CTRI/2023/08/056905	Pfizer Products India Private Limited (0024):B3461106 Protocol version 1.0, 24 April 2023 - A prospective, single-arm, multicenter, observational(CTRI/2023/08/056905). Stand des Eintrags: 14.10.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/08/056905	A5
71	DRKS00029230	LMU München (2023):LMU-RAD00827 - Detailed Assessment of Right Ventricle Function and Amyloid Burden using Novel Cardiac MRI techniques for Effectively Monitoring Treatment Response in ATTR-CM Patients treated with Tafamidis® - TTR Amyloidosis Research ASPIRE(DRKS00029230). Stand des Eintrags: 09.12.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00029230	A5
72	DRKS00033884	Deutsches Herzzentrum der Charité (2024):- - Follow-up of patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy by multi-	A4

		modality imaging - FAITH(DRKS00033884). Stand des Eintrags: 09.12.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00033884	
73	JPRN-jRCT1041200007	Fujimoto Naoki (2020):- - Pathophysiological impacts of tafamidis on cardiac transthyretin amyloidosis - PICTA study(JPRN-jRCT1041200007). Stand des Eintrags: 17.10.2023. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1041200007	A5
74	JPRN-jRCT2080221636	Pfizer Japan Inc. (2011):JapicCTI-111678 - The Effect Of Transthyretin Stabilization, Safety, Tolerability, Efficacy And Pharmacokinetics Of Orally Administered Tafamidis In Transthyretin Amyloid Polyneuropathy Patients With V30M Or Non-V30M Transthyretin: A Phase 3, Open-Label(B3461010)(JPRN-jRCT2080221636). Stand des Eintrags: 17.10.2023. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080221636	A1
75	JPRN-UMIN000053556	Yokohama City University (2024):- - Monitoring the Efficacy of Tafamidis in ATTR Cardiac Amyloidosis by MRI-ECV: A Systematic Review and Meta-Analysis - Monitoring the Efficacy of Tafamidis in ATTR Cardiac Amyloidosis by MRI-ECV: A Systematic Review and Meta-Analysis(JPRN-UMIN000053556). Stand des Eintrags: 14.10.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000053556	A4
76	NCT00409175	Pfizer (2006):B3461020, FX-005 - Safety and Efficacy of Orally Administered Fx-1006A in Patients With Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP): A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study(NCT00409175). Stand des Eintrags: 19.10.2017. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00409175	A1
77	NCT00630864	Pfizer (2008):B3461022, FX1A-201 - The Effects of Fx-1006A on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients With Non-V30M Transthyretin Amyloidosis(NCT00630864). Stand des Eintrags: 19.10.2017. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00630864	A1
78	NCT00694161	Pfizer (2008):B3461025, FX1B-201 - The Effects Of Fx-1006A On Transthyretin Stabilization And Clinical Outcome Measures In Patients With V122I Or Wild-Type TTR Amyloid Cardiomyopathy(NCT00694161). Stand des Eintrags: 19.10.2017. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00694161	A1
79	NCT00791492	Pfizer (2008):B3461021, FX-006 - An Open-Label Extension Of Study Fx-005 Evaluating Long-Term Safety And Clinical Outcomes Of Fx-1006A In Patients With Transthyretin Amyloid Polyneuropathy(NCT00791492). Stand des Eintrags: 19.10.2017. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00791492	A5
80	NCT00935012	Pfizer (2009):B3461026, FX1B-303 - Open-Label Safety And Efficacy Evaluation Of Fx-1006a In Patients With V122i Or	A1

		Wild-Type Transthyretin (TTR) Amyloid Cardiomyopathy(NCT00935012). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00935012	
81	NCT01358565	Pfizer (2011):B3461016, FX1A-105 - Pharmacokinetics Of Orally Administered Fx-1006A In Subjects With Hepatic Dysfunction(NCT01358565). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01358565	A1
82	NCT01369836	Pfizer (2011):B3461009 - An Investigator And Subject-Blind Phase 1 Study To Evaluate The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of PF-06291826 (Tafamidis) After Single Oral Administration To Japanese And Western Healthy Subjects(NCT01369836). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01369836	A5
83	NCT01435655	Pfizer (2011):B3461010 - The Effect On Transthyretin Stabilization, Safety, Tolerability, Efficacy And Pharmacokinetics Of Orally Administered Tafamidis In Transthyretin Amyloid Polyneuropathy Patients With V30m Or Non-v30m Transthyretin: A Phase Iii, Open-label Study(NCT01435655). Stand des Eintrags: 19.10.2017. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01435655	A1
84	NCT01655511	Pfizer (2012):B3461040 - A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Crossover, Ascending Dose-Tolerance Study To Assess The Safety And Pharmacokinetics Of Tafamidis Doses Greater Than 120 Mg As Oral Solution In Healthy Volunteers(NCT01655511). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01655511	A1
85	NCT01775761	Pfizer (2013):B3461031 - A Randomized, Placebo- And Positive-Controlled Cross-Over Study To Evaluate The Effect Of Tafamidis On The QTC Interval In Healthy Volunteers(NCT01775761). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01775761	A4
86	NCT01994889	Pfizer (2013):2012-002465-35, ATTR-ACT, B3461028 - A MULTICENTER, INTERNATIONAL, PHASE 3, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF DAILY ORAL DOSING OF TAFAMIDIS MEGLUMINE (PF-06291826) 20 MG OR 80 MG IN COMPARISON TO PLACEBO IN SUBJECTS DIAGNOSED WITH TRANSTHYRETIN CARDIOMYOPATHY (TTR-CM)(NCT01994889). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994889	Eingeschlossen
87	NCT02146378	Pfizer (2014):B3461042 - VYNDAQEL DRUG USE INVESTIGATION (REGULATORY POST MARKETING COMMITMENT PLAN)(NCT02146378). Stand des Eintrags: 03.04.2023. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02146378	A5

88	NCT02189330	Pfizer (2014):B3461030 - A Phase 1, Open-Label, Randomized, 2-Cohort, Crossover, Single Dose Study to Estimate the Relative Bioavailability of PF 06291826 (Tafamidis) Following Administration of Two Oral Formulations Versus Commercial Capsule in Healthy Subjects Under Fasted Conditions(NCT02189330). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02189330	A5
89	NCT02217813	Pfizer (2014):2014-003271-35, B3461044 - A Phase 1, Open-label, Randomized, Crossover, Single Dose Study To Determine The Bioequivalence Of Pf-06291826 (Tafamidis) 20 Mg Capsule Manufactured By Catalent Versus Capsule Manufactured By Pii In Healthy Subjects Under Fasted Conditions(NCT02217813). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02217813	A1
90	NCT02406560	Pfizer (2015):2015-000706-19, B3461050 - A Phase 1, Open-label, Randomized, Crossover, Oral, Single Dose Study To Estimate The Relative Bioavailability Of Pf-06291826 (Tafamidis) Following Administration Of A Tafamidis Free Acid Tablet Formulation In Healthy Subjects Under Fasted And Fed Conditions(NCT02406560). Stand des Eintrags: 17.08.2015. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406560	A4
91	NCT02534740	Pfizer (2015):2015-002315-15, B3461052 - A Phase 1, Open-Label, Randomized, Single Dose Study To Estimate The Relative Bioavailability And Food Effect Of PF-06291826 (Tafamidis) Following Administration Of New Soft Gelatin Capsule Oral Formulations In Healthy Subjects(NCT02534740). Stand des Eintrags: 28.12.2015. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02534740	A4
92	NCT02697864	Pfizer (2016):2016-000295-16, B3461051 - A Phase 1, Open-Label, Three Period Randomized, Single Dose Study To Estimate The Relative Bioavailability Of Pf-06291826 (Tafamidis) Free Acid Tablet Formulation Versus Commercial Capsule In Healthy Subjects Under Fasted Conditions(NCT02697864). Stand des Eintrags: 16.12.2017. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02697864	A4
93	NCT02746926	Pfizer (2016):B3461053 - A Phase 1, Open-Label, Three-Period Randomized, Single Dose Study To Estimate The Relative Bioavailability Of Pf-06291826 (Tafamidis) Free Acid Capsule Formulation Versus Commercial Capsule In Healthy Subjects Under Fasted Conditions(NCT02746926). Stand des Eintrags: 16.12.2017. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02746926	A1
94	NCT02791230	Pfizer (2016):2016-000868-42, B3461045 - A PHASE 3 MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE SAFETY OF DAILY ORAL DOSING OF TAFAMIDIS MEGLUMINE (PF-06291826-83) 20 MG OR 80 MG [OR TAFAMIDIS (PF-06291826-00) 61 MG] IN SUBJECTS DIAGNOSED WITH TRANSTHYRETIN CARDIOMYOPATHY (ATTR-CM)(NCT02791230). Stand	A5

		des Eintrags: 13.05.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791230	
95	NCT03266705	Pfizer (2017):2017-002572-15, B3461056 - A Phase 1, Open-label, Randomized, Crossover, Multiple Dose, Pivotal Bioequivalence Study To Compare Pf-06291826 4 X 20 Mg Tafamidis Meglumine And 61 Mga Tafamidis Free Acid Soft Gelatin Capsules Administered Under Fasted Conditions To Healthy Volunteers(NCT03266705). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03266705	A1
96	NCT03280173	Pfizer (2017):2017-002769-23, B3461054 - A Phase 1, Open-label, Randomized, Four-period, Four-sequence, Single-dose, Crossover Study In Healthy Volunteers, To Determine The Relative Bioavailability Of Pf-06291826 61 Mga Tafamidis Free Acid Soft Gelatin Capsules Compared To Commercial 4 x 20 Mg Tafamidis Meglumine Soft Gelatin Capsules Administered Under Fasted And Fed Conditions And The Effect Of Food On The Oral Bioavailability Of Pf-06291826 61 Mga Tafamidis Free Acid Soft Gelatin Capsules(NCT03280173). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280173	A1
97	NCT03662191	Pfizer (2018):2017-004935-35, B3461059, BA STUDY - A PHASE 1, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, THREE-PERIOD, THREE-SEQUENCE, SINGLE-DOSE, CROSSOVER STUDY IN FASTED HEALTHY SUBJECTS, TO ASSESS THE SAFETY, PHARMACOKINETICS AND ORAL BIOAVAILABILITY OF TAFAMIDIS FREE ACID WET-MILLED SUSPENSION DOSES, RELATIVE TO 4 X 20 MG COMMERCIAL TAFAMIDIS MEGLUMINE CAPSULES(NCT03662191). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03662191	A1
98	NCT04108091	Pfizer (2019):B3461064 - Vyndaqel Capsules Special Investigation - Investigation on Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy(NCT04108091). Stand des Eintrags: 21.10.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04108091	A5
99	NCT04253353	Pfizer (2020):B3461075 - A PHASE 1, OPEN LABEL, TWO-PERIOD, TWO-TREATMENT, FIXED-SEQUENCE STUDY TO ESTIMATE THE EFFECT OF A MULTIPLE ORAL DOSE OF TAFAMIDIS ON ROSUVASTATIN PHARMACOKINETICS IN HEALTHY PARTICIPANTS(NCT04253353). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04253353	A4
100	NCT04513600	The Christ Hospital (2020):20-02 - Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Stabilization Assessed by Cardiac Magnetic Resonance(NCT04513600). Stand des Eintrags: 08.02.2021. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04513600	A4
101	NCT04535349	University Hospital, Caen (2020):19-226 - Quantitative Analysis of Myocardial Uptake of 99mTc-labeled Bone Radiopharmaceuticals Using New Whole-body CZT-based	A5

		SPECT-CT Cameras, at Baseline and During Medical Treatment With Tafamidis in Patients With Cardiac Transthyretin Amyloidosis(NCT04535349). Stand des Eintrags: 21.03.2022. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04535349	
102	NCT04575116	Pfizer (2020):B3461095, Tafamidis - A PHASE 1, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, Crossover, SINGLE DOSE STUDY TO DETERMINE THE BIOEQUIVALENCE OF 12.2 MG TAFAMIDIS FREE ACID TABLET AND COMMERCIAL 20 MG TAFAMIDIS MEGLUMINE CAPSULE ADMINISTERED UNDER FASTED CONDITIONS TO HEALTHY PARTICIPANTS(NCT04575116). Stand des Eintrags: 16.03.2021. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04575116	A1
103	NCT04801329	Pfizer (2021):B3461080, Vyndamax PMS - KOREAN POST-MARKETING SURVEILLANCE VYNDAMAX (Registered) CAPSULES FOR THE TREATMENT OF TRANSTHYRETIN AMYLOID CARDIOMYOPATHY (ATTR-CM)(NCT04801329). Stand des Eintrags: 22.01.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04801329	A5
104	NCT04814186	Pfizer (2021):B3461077 - A Study to Characterize the Safety and Efficacy of Tafamidis Once Daily in the Treatment of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Chinese Participants(NCT04814186). Stand des Eintrags: 20.11.2023. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04814186	A5
105	NCT04828993	Pfizer (2021):B3461078 - A SINGLE ARM, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACODYNAMICS OF ORALLY ADMINISTERED TAFAMIDIS MEGLUMINE IN TRANSTHYRETIN AMYLOID POLYNEUROPATHY PARTICIPANTS IN CHINA(NCT04828993). Stand des Eintrags: 08.05.2023. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04828993	A1
106	NCT04849754	GCS Ramsay Santé pour l'Enseignement et la Recherche (2021):2020-A01795-34 - Analysis of the Evolution of SUVmax by Quantitative Analysis Method of Bisphosphonate Scintigraphy for the Follow-up of Patients With Transthyretin Amyloidosis Treated With Tafamidis(NCT04849754). Stand des Eintrags: 29.04.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04849754	A5
107	NCT04963985	Peking University Third Hospital (2021):M2020466 - The Effect of Tafamidis on Transthyretin Stabilization, Safety, Tolerability and Efficacy in Transthyretin Amyloid Polyneuropathy Patients(NCT04963985). Stand des Eintrags: 21.07.2021. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04963985	A1
108	NCT05139680	Pfizer (2021):B3461099 - Real-World Effectiveness of Tafamidis 80 mg or 61 mg on Neurologic Disease Progression in Patients With Mixed-Phenotype Hereditary Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy(NCT05139680). Stand des Eintrags: 21.08.2023. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05139680	A5

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05139680	
109	NCT05482308	Pfizer (2022):2022-001833-35, B3461102 - A PHASE 1, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, CROSSOVER, SINGLE DOSE STUDY TO ESTIMATE THE RELATIVE BIOAVAILABILITY OF VARIANT 12.2 MG TAFAMIDIS FREE ACID TABLETS AND PROPOSED COMMERCIAL 12.2 MG TAFAMIDIS FREE ACID TABLETS ADMINISTERED UNDER FASTED CONDITIONS IN HEALTHY ADULT PARTICIPANTS(NCT05482308). Stand des Eintrags: 21.11.2022. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05482308	A1
110	NCT05489523	University of Texas Southwestern Medical Center (2022):STU-2022-0583 - An Open-label Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Tafamidis in Patients With Transthyretin-mediated Amyloidosis Post Orthotopic Heart Transplantation(NCT05489523). Stand des Eintrags: 02.12.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05489523	A1
111	NCT05498701	Pfizer (2022):B3461103 - A PHASE 1, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, CROSSOVER, SINGLE DOSE STUDY TO DETERMINE THE BIOEQUIVALENCE OF 12.2 MG TAFAMIDIS FREE ACID TABLETS AND COMMERCIAL 20 MG TAFAMIDIS MEGLUMINE CAPSULES ADMINISTERED UNDER FASTED CONDITIONS AND THE EFFECT OF FOOD ON ORAL BIOAVAILABILITY OF 12.2 MG TAFAMIDIS FREE ACID TABLETS IN HEALTHY ADULT PARTICIPANTS(NCT05498701). Stand des Eintrags: 10.06.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05498701	A1
112	NCT05560555	Pfizer (2022):B3461104, TRAMA - Tafamidis 61mg, Resultados en Amiloidosis ATTR Con afectación neurológica y Multisistémica - TRAMA(NCT05560555). Stand des Eintrags: 09.01.2023. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05560555	A5
113	NCT06086353	Pfizer (2023):B3461106 - A Prospective, Single-arm, Multicenter, Observational Safety Surveillance Study of VyndaMx® (Tafamidis Capsule 61 mg) in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM) in India(NCT06086353). Stand des Eintrags: 06.05.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06086353	A5
114	NCT06251778	Paolo Milani (2024):AC-022-IT - NatiOnal Referral cenTEr Study of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy(ATTR) Patients on Tafamidis: Real World Prospective Study(NCT06251778). Stand des Eintrags: 22.07.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06251778	A5
115	NCT06273839	Pfizer (2024):2023-509241-12-00, B3461114 - A PHASE 1, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, THREE-TREATMENT, THREE-PERIOD, CROSSOVER, SINGLE DOSE STUDY TO ESTIMATE THE RELATIVE BIOAVAILABILITY OF 61 MG AND 70 MG TAFAMIDIS FREE ACID TABLETS TO COMMERCIAL 61 MG TAFAMIDIS FREE ACID CAPSULE ADMINISTERED UNDER FASTED CONDITIONS IN	A5

		HEALTHY ADULT PARTICIPANTS(NCT06273839). Stand des Eintrags: 08.07.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06273839	
116	NCT06321523	Pfizer (2024):B3461122 - Clinical Benefit of Tafamidis 61mg for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM) Patients in Korean Population in the Real-world Setting, Multicenter, Non-interventional Study(NCT06321523). Stand des Eintrags: 19.08.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06321523	A5
117	NCT06393465	Pfizer (2024):B3461121 - Real-World Effectiveness of High-Dose Tafamidis on Neurologic Disease Progression in Mixed-Phenotype Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM)(NCT06393465). Stand des Eintrags: 11.11.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06393465	A5
118	NCT06705569	Pfizer (2024):B3461115 - A PHASE 1, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, CROSSOVER, SINGLE DOSE, PIVOTAL BIOEQUIVALENCE STUDY TO COMPARE TAFAMIDIS FREE ACID TABLET AND COMMERCIAL TAFAMIDIS FREE ACID CAPSULE ADMINISTERED UNDER FASTED CONDITIONS IN HEALTHY ADULT PARTICIPANTS(NCT06705569). Stand des Eintrags: 09.12.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06705569	A5

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in 4.3.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-143 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-143 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ATTRIBUTE-CM

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das primäre Ziel der ATTRIBUTE-CM Studie war die Bestimmung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer zweimal täglichen Gabe von jeweils 800 mg Acoramidis-Hydrochlorid (äquivalent zu 356 mg Acoramidis pro Tablette bzw. 712 mg Acoramidis pro Gabe), dies entspricht einer Tagesdosis von 1600 mg, gegenüber Placebo bei Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).</p> <p>Nullhypothese: Die hierarchische Kombination der Gesamtmortalität, der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungsrate, der Änderungen im Vergleich zur Baseline von NT-proBNP und im 6-Minuten-Gehtest unterscheiden sich nicht zwischen Acoramidis und Placebo.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, internationale, doppelt-verblindete placebo-kontrollierte randomisierte Phase III Studie angelegt als Parallelgruppenstudie mit einem Zuteilungsverhältnis von Acoramidis zu Placebo von 2:1. Die Randomisierung erfolgte nach der Screening-Periode. Die Analyse von Teil A wird von einem Team innerhalb eines unabhängigen Datenberichtszentrums durchgeführt, welches, nachdem der letzte eingeschlossene Teilnehmer die 12-monatige Behandlung von Teil A abgeschlossen hatte, entblindet wurde. Ein separates Teil B-Team innerhalb des Datenberichtszentrums blieb sowohl vor als auch nach der Entblindung von Teil A verblindet gegenüber den Daten auf Patientenebene von Teil A.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab sechs globale Protokolländerungen</p> <p>Erste Änderung zum Originalprotokoll (19. April 2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klärungen zum Thema akzeptabler Methoden zur Schwangerschaftsverhütung wurden an verschiedene Stellen dem Protokoll hinzugefügt. <p>Zweite Änderung (28. August 2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zur Klarstellung, dass die angegebene Wirkstärke von Acoramidis sich auf das Hydrochlorid bezieht, wurde die Bezeichnung von „AG10“ auf „AG10 HCl“ geändert. - Explorative Endpunkte für Biomarker und EQ-5D-5L wurden als Analyse als Veränderung zur Baseline definiert - Klarstellung, dass die Initiierung von Tafamidis als Hintergrundtherapie erst nach 24 Monaten verblindeter Behandlung möglich ist - Klarstellung als Reaktion auf eine Anfrage vom portugiesischen CEC (Clinical Events Committee) dass die Nutzung von Tafamidis in Portugal zu keinem Zeitpunkt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Studie erlaubt ist, da die Gabe von Tafamidis in Portugal nicht autorisiert ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Entfernung der Anweisung Teilnehmer der Studie zum Verbleib in der Studie aufzufordern, um klarzustellen, dass Teilnehmer der Studie jederzeit austreten können - Klarstellung, dass der 35. Tag in die Screening Periode mit einbezogen wurde - Streichung der Möglichkeit zu Ausnahmeregelungen für Patienten, die Gentests ablehnen als Reaktion auf regulatorische Anforderungen nach denen sicherzustellen ist, dass alle Studienteilnehmer vor Randomisierung eine dokumentierte Genotypisierung aufweisen. - Änderungen in den Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> o Klarstellung der Screening-Kriterien für ATTR-CM unter Zusatz von Massenspektrometrie oder Immunelektronen-Mikroskopie damit auch letztere für die Diagnose der ATTR-CM herangezogen werden konnten. o Klarstellung, dass Immunfixationselektrophorese (IFE) von Serum und Urin benötigt wird, um konsistent mit der klinischen Praxis zu sein o Bestätigung der Diagnose in einem zentralen Review-Verfahren der klinischen Daten wurde gestrichen o Klarstellung, dass die zwei durchzuführende 6-Minuten-Gehtest nicht aufeinanderfolgend durchgeführt werden müssen. - Änderungen in den Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> o Transitorische ischämische Attacke (TIA) innerhalb von 90 Tagen vor Screening wurde als Ausschlusskriterium aufgenommen. o Das Screening von NT-proBNP wurde von ≥ 7000 pg/ml auf ≥ 8500 pg/ml geändert o Klarstellung des Ausschlusses der Calciumkanalblocker für diejenigen, die Auswirkungen auf das Leitungssystem haben, während diejenigen vom Typ der Dihydropyridine erlaubt sind und die Verwendung von Digoxin begrenzt ist. Diese Eingrenzung erfolgte in Übereinstimmung mit dem aktuellen medizinischen Versorgungsstandard o Klarstellung, dass Patienten mit gleichzeitiger ATTR-PN in Portugal aus der Studie ausgeschlossen werden (auf Anfrage des portugiesischen CEC wurde ein spezifisches Statement zu ATTR-PN ergänzt)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Patienten sollten die Behandlung abbrechen, wenn die Verblindung der Prüfarzte nicht mehr gegeben ist. Der Grund musste im CRF dokumentiert werden. - Klarstellung, dass ein dritter 6-Minuten-Gehtest, falls erforderlich, innerhalb von 24 Stunden bis 1 Woche nach dem letzten 6-Minuten-Gehtest wiederholt werden muss - Klarstellung, dass kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen nicht in den periodischen Sicherheitsbericht aufgenommen werden <p><u>Dritte Änderung (13. Februar 2020)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Möglichkeit Tafamidis zu initiieren von „nach 24 Monaten“ auf „nach 12 Monaten“ verblindeter Behandlung als Reaktion auf die Zulassung von Tafamidis in einigen teilnehmenden Ländern. - 6-Minuten-Gehtest: die gelaufene Distanz der zwei Tests musste innerhalb von 15% voneinander liegen. Wenn in einem der ersten beiden Tests nicht ≥ 150 m erreicht wurde oder die ersten zwei Tests nicht innerhalb von 15% der zurückgelegten Strecker lagen, musste ein dritter Test erfolgen. Alle Tests mussten innerhalb von 3 Wochen durchgeführt werden (Vereinfachung der zeitlichen Vorgabe, um zu ermöglichen, dass sie im Rahmen von routinemäßigen Arztbesuchen absolviert werden können) - Hinzufügen einer Guideline für die Nutzung einer für Gehhilfen oder zusätzlichem Sauerstoff bei dem 6-Minuten-Gehtest. - Die Immunhistochemie wurde als diagnostische Methode zu den Screening-Kriterien hinzugefügt, um die Bestätigung der Diagnose ATTR-CM bei Patienten mit gleichzeitiger MGUS zu sichern. - Streichung der Dosisanpassung auf 400 mg <p><u>Vierte Änderung (14. Januar 2021)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusskriterien auf ≥ 18 bis ≤ 90 Jahre zum Zeitpunkt der Randomisierung hinzugefügt. - IXRS durch IWRS ersetzt, da in der Studie derzeit nur das IWRS verwendet wird - Zusätzliche Ereignisse von klinischem Interesse (EOCI), die vom CEC negativ beurteilt werden, werden als unerwünschte Ereignisse gewertet. Hierbei handelt es sich um eine Klarstellung aufgrund von anfänglich nicht eindeutiger Wortwahl. - Hinzugefügte Klarstellung, dass EOCI als Teil des Wirksamkeitsendpunktes kardiovaskulär-bedingter Hospitalisierung angesehen werden. - Guidance zu mehreren Studienprozeduren hinzugefügt (6MWT, Genotypisierung, EKGs, Visite-Zeitfenster für Patienten die Tafamidis in der Hintergrundtherapie initiierten, etc.)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Fünfte Änderung (31. März 2021)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügen von „Änderung von der Baseline im 6-Minuten-Geh-Test“ zu primären Endpunkt für Teil B. Es wurde erwartet, dass die Aussagekraft des Finkelstein-Schoenfeld-Tests mit der Einleitung von Tafamidis nach 12 Monaten hinsichtlich der hierarchischen Kombination von Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingter Hospitalisierung reduziert ist. Um die Verringerung zu kompensieren wurde der primäre Endpunkt in eine hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität, kardiovaskulär-bedingter Hospitalisierung und Änderung von der Baseline des 6-Minuten-Gehtests abgeändert. - Hinzufügen einer hierarchischen Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingter Hospitalisierung über 30 Monate als weiterer Endpunkt - Entfernt des folgenden Abschnitts aus den Teil A Wirksamkeit-Analysen „Um Alpha zu kontrollieren, wird der wichtigste (key) sekundäre Endpunkt formell getestet, wenn der primäre Endpunkt statistisch signifikant auf dem 0,01 Niveau ist.“ - Hinzugefügt: Der sekundäre Endpunkt der Veränderung des TTR-Levels gegenüber dem Ausgangswert wird ebenfalls zum Monat 12 analysiert. Um Alpha zu kontrollieren, werden KCCQ-OSS und die Veränderung TTR-Level formal nacheinander in dieser Reihenfolge auf einem Signifikanzniveau von 0,01 getestet, wenn der primäre Endpunkt statistisch signifikant auf dem 0,01-Niveau ist.“ - Hinzugefügte Erklärung, dass das globale Protokoll abändert, um Teilnehmern den Beginn der Einnahme von Tafamidis nach 12 Monaten zu ermöglichen mit dem Hinweis, dass dies nicht für Portugal gilt. - Überarbeitung der Open-Label-Erweiterung (OLE) über das gesamte Protokoll hinweg. Für die Studienteilnehmer, die in die Open-Label-Erweiterung wechselten, wurde ein separates Protokoll (AG10-304) entwickelt. - The Open-Label Anteil der Studie ist entfernt worden, da die Open-Label-Erweiterung eine separate Studie ist (AG10-304) - Die Kategorie „Tod“ wurde hinzugefügt, um mit den Kategorien zu harmonisieren die im Fallberichtsformular erfasst sind - Hinzugefügt: Alle teilnehmenden Patienten werden um ihre Zustimmung zu Bestimmung des Vitalstatus (lebend, Tod, Herztransplantation, Erhalt von CMAD) zu Monat 30 gebeten. Entweder durch direkten Kontakt oder öffentliche Aufzeichnungen, unabhängig vom Abbruch der Studienmedikation oder Ausstieg aus der Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügung einer Erklärung: „Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, die die Medikation vorzeitig absetzen oder die Studie abbrechen/ausscheiden, werden unabhängig von der Ursache gebeten, eine Visite zum frühzeitigen Abbruch und eine Sicherheits-Nachkontrolle 30 Tage nach der letzten Dosis wahrzunehmen“. - Klarstellung zur Wirkstärke von Acoramidis: „Äquivalent zu 356 mg Acoramidis“. <p><u>Sechste Änderung (16. Juni 2022)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Überarbeitung der primären Endpunkte in Teil B zur zusätzlichen Berücksichtigung von NT-proBNP: <ul style="list-style-type: none"> o Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität, kumulative Häufigkeit kardiovaskulär-bedingter Hospitalisierung, Änderungen im Vergleich zur Baseline in NT-proBNP und Änderungen im Vergleich zur Baseline im 6-Minuten-Gehtest über eine maximale Behandlungsdauer von 30 Monaten. (Eine verblindete Datenüberprüfung ergab, dass die ursprünglichen Design-Annahmen nicht erfüllt wurden. Um die ursprüngliche erwartete Power der Studie zu erhalten, wurde die primäre Analyse für Teil B wie beschrieben geändert.) - Hervorhebung von zwei sekundären Endpunkten zu Key-sekundären Endpunkten in Teil B: <ul style="list-style-type: none"> o Änderung von Baseline bis Monat 30 im Serum TTR Level o Gesamtmortalität bis Monat 30 inklusive Tode jeglicher Ursachen, Herztransplantation oder CMAD o Um die Änderung des SAP Teil B Version 2.0 (vom 13. Dezember 2021) zu berücksichtigen, welcher vor der Entblindung von Teil A finalisiert wurde. - Überarbeitung von sekundären Endpunkten in Teil B: <ul style="list-style-type: none"> o Verschiebung vom Primärendpunkt „eine hierarchische Kombination von Gesamtmortalität, kumulativer Häufigkeit kardiovaskulär-bedingter Hospitalisierungen and Änderungen von der Baseline im 6-Minuten-Gehtest über einen maximale Behandlungsdauer von 30 Monaten“ zum sekundären Endpunkt. o Verschiebung von explorativem Endpunkt Änderungen des NT-proBNP-Level von Baseline über eine 30-monatige Behandlungsdauer und zum sekundären Endpunkt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Separation der explorativen Endpunkte in Teil A zur Erhebung der Biomarker (Separation NT-proBNP und TnI) - Stichprobengröße Teil B: Revision der Beschreibung des primären Endpunktes „hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität, kumulierte Häufigkeit der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung, Änderungen der Baseline in NT-proBNP und Änderungen der Baseline im 6-Minuten-Gehtest über eine festgelegte 30-monatige Behandlungsdauer - Beendigung der Therapie der Patienten oder Austritte aus der Studie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anmerkung hinzugefügt: Im Ermessen des Prüfarztes kann die Studienmedikation falls erforderlich unterbrochen werden (z.B. in Fälle von UE, Hospitalisierungen oder medizinischen Eingriffen). Die Studienmedikation sollte jedoch so bald wie möglich wieder aufgenommen werden, sofern keine Sicherheitsbedenken bestehen. Den Prüfarzten wird empfohlen entsprechende Fälle mit einem klinischen Monitor zu besprechen. ○ Anmerkung hinzugefügt: Die Rücknahme der Einverständniserklärung ist vom Absetzen der Studienmedikation zu unterscheiden. ○ Patienten, die die Studienmedikation dauerhaft absetzen, erhalten Telefonanrufe wie im Protokoll festgelegt, um den Vitalstatus, das Durchführen von Herztransplantation oder CMAD-Implantation festzustellen. ○ Der Prüfarzt sollte den möglichen Beitrag eines unerwünschten Ereignisses zum dauerhaften Absetzen der Studienmedikation evaluieren. In diesem Fall werden die Informationen über unerwünschte Ereignisse entsprechend im CRF dokumentiert. - In dieser Studie waren CMAD und Herztransplantationen in der Kategorie Gesamtmortalität der primären Endpunkte für Teil B enthalten und sollten daher für alle randomisierten Patienten erhoben werden, auch wenn sie die Behandlung endgültig abbrechen oder ihre Einverständniserklärung zurückgezogen haben. <ul style="list-style-type: none"> ○ Definition von CMAD: <ul style="list-style-type: none"> ▪ CMAD war definiert als eine dauerhafte CMAD, die bei einem Patienten mit Herzinsuffizienz im Endstadium als Überbrückung bis zur Transplantation oder als Zieltherapie implantiert ist. Vorübergehende mechanische

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Unterstützung des Herzens (d. h. solche Eingriffe, die nur stationär eingesetzt werden können wie z. B. Intra-Aortale Ballon Pumpe, Impella, oder extrakorporale Membranoxygenierung, gelten nicht als CMAD. Darüber hinaus gelten auch andere kardiale Eingriffe wie Herzschrittmacher, implantierbarer Kardioverter/Defibrillator (ICD), kardiale Resynchronisationstherapie Therapie, perkutane Koronarintervention, koronare arterielle Bypass-Operation, perkutane Herzklappenintervention oder Operation nicht als CMAD.</p> <p>- Hinzufügen einer Erklärung, dass ein unabhängiges CEC die Einstufung Herztransplantation und CMAD prüft und entscheidet, ob sie der Definition der im Protokoll spezifizierten Wirksamkeitsendpunkten für Teil B entsprechen.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Um an der Studie teilnehmen zu können, mussten die Patienten alle folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Fähigkeit eine schriftliche Einverständniserklärung zu verstehen und zu unterzeichnen. Diese musste vor Studienbeginn eingeholt werden. 2. Männlich oder weiblich im Alter von ≥ 18 bis ≤ 90 Jahren zum Zeitpunkt der Randomisierung 3. Diagnose einer ATTR-CM mit entweder Wildtyp-TTR oder eine Genotyp TTR-Variante (durch Genotypisierung bestätigt) basierend auf: <ol style="list-style-type: none"> a. Endomyokardiale Biopsie mit bestätigender TTR-Amyloid-Typisierung entweder durch Massenspektrometrie, Immunelektronenmikroskopie oder Immunhistochemie Oder b. Positiver Technetium-99m (99mTc)-Pyrophosphat (PYP) oder Bisphosphonat (DPD oder HMDP/HDP) Scan, kombiniert mit akzeptierten Laborkriterien, die eine Diagnose der AL-Amyloidose ausschließen (basierend auf sowohl Immunfixationselektrophorese (IFE)) von Serum und Urin und Analyse freier Leichtketten im Serum) <p>Bei Patienten mit gleichzeitiger monoklonaler Gammopathie von unbestimmter Bedeutung (MGUS) konnte eine Bestätigung der Diagnose von ATTR-CM durch eine</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gewebebiopsie mit bestätigender TTR-Amyloid-Typisierung entweder durch Massenspektrometrie, Immunelektronenmikroskopie oder Immunhistochemie erfolgen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. <ol style="list-style-type: none"> a. Eine Herzinsuffizienz in der Krankheitsgeschichte, die durch mindestens einen früheren Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz belegt ist oder b. Klinischer Nachweis einer Herzinsuffizienz (ohne vorherige Krankenseinweisung) manifestiert durch Anzeichen oder Symptome einer Volumenüberlastung oder eines erhöhten intrakardialen Drucks oder c. Symptome einer Herzinsuffizienz, welche die Behandlung mit einem Diuretikum erforderten oder erfordern 5. Aufgrund einer ATTR-CM NYHA Klasse I-III-Symptome aufweisen. 6. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter, die heterosexuellen Geschlechtsverkehr haben, mussten zustimmen ab dem ersten Tag der Randomisierung bis zum 30. Tag nach der letzten Dosis, eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Ein männlicher Patient, der mit einer Frau im gebärfähigen Alter sexuell aktiv ist und keine Vasektomie hatte, musste sich verpflichten eine doppelte Barrieremethode der Geburtenkontrolle anzuwenden. 7. Patienten, die eine kardiovaskuläre Therapie als Hintergrundtherapie einnehmen, mussten mindestens zwei Wochen vor dem Screening eine stabile Dosis einnehmen (ausgenommen ist die Dosierung von Diuretika). Eine stabile Dosierung war definiert als keine Dosisanpassung von mehr als 50% und keine kategorische Änderung der Medikation. 8. Erreichen von ≥ 150 m beim 6-Minuten-Gehtest bei mindestens 2 Tests im Abstand von >24 h und ≤ 3 Wochen vor der Randomisierung. Die zurückgelegte Strecke musste bei den zwei Tests innerhalb von 15% liegen. Wenn eine der ersten beiden Prüfungen nicht ≥ 150 m erreichte oder die ersten beiden Prüfungen nicht innerhalb von 15% der gelaufenen Strecke lagen, musste ein dritter Test ≤ 3 Wochen nach dem ersten Test durchgeführt werden. Wenn der Patient im dritten Test immer noch nicht ≥ 150 m erreichten oder innerhalb von 15% eines der ersten beiden Tests lagen, wurde der Patient von der Teilnahme ausgeschlossen 9. Das NT-proBNP Level musste beim Screening bei ≥ 300 pg/mL liegen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. Die Dicke der LV-Wand musste ≥ 12 mm sein, gemessen mittels transthorakalem Echokardiogramm (ECHO) oder kardialer Magnetresonanz (CMR) entweder in der Krankheitsgeschichte (innerhalb der letzten 10 Jahre vor Screening) dokumentiert oder bei Screening gemessen.</p> <p><u>Ausschluss-Kriterien:</u></p> <p>Patienten, auf die eines der folgenden Kriterien beim Screening zutraf, waren nicht geeignet an der Studie teilzunehmen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Akuter Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom oder koronare Revaskularisation innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening. 2. Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening. 3. Hämodynamische Instabilität beim Screening oder bei der Randomisierung, die nach dem Urteil des Prüfarztes ein zu großes Risiko für die Teilnahme an der Studie darstellt 4. Hohe Wahrscheinlichkeit, dass der Patient sich innerhalb eines Jahres nach dem Screening einer Herztransplantation unterziehen wird. 5. Gesicherte Diagnose der Leichtketten-Amyloidose (AL) 6. Abnorme Leberfunktionstests beim Screening, definiert als Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) $>3\times$ obere Grenze der Norm (ULN) oder Gesamt-Bilirubin $>3\times$ ULN 7. NT-proBNP Level ≥ 8500 pg/mL beim Screening. 8. Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) nach der „Modification of Diet in Renal Disease“-Formel (MDRD) < 15 mL/min/1,73 m² beim Screening 9. Bekannte Überempfindlichkeit gegen die Prüfmedikation (Acoramidis oder Placebo), seine Metaboliten oder Formulierungsbestandteile. 10. Die Behandlung von ATTR-CM mit Tafamidis, oder mit Arzneimitteln, die keine ATTR-CM Zulassung aufweisen (z. B. Diflunisal, Doxycyclin), oder mit Naturprodukten oder Derivaten, die als unerwiesene Therapien für ATTR-CM verwendet werden (z. B. Grüntee-Extrakt, Tauroursodeoxycholsäure [TUDCA]/Ursodiol) innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis; Behandlung mit Patisiran, Inotersen oder einem anderen Gen-Silencing-Mittel: innerhalb von 90 Tagen für Patisiran, 180 Tage für Inotersen und 5 Halbwertszeiten für jeden anderen Gen-Silencing-Wirkstoff vor der ersten Dosis. 11. Notwendigkeit einer Behandlung mit Calciumkanalblockern mit Auswirkungen auf das Leitungssystem (z.B. Verapamil, Diltiazem). Die Verwendung von Dihydropyridincalciumkanalblockern war zulässig. Die Verwendung von Digitalis war nur zulässig, wenn dies zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung von Vorhofflimmern mit schneller ventrikulärer Reaktion eingesetzt wurde.</p> <p>12. Schwangere oder stillende Frauen. Stillende Frauen mussten dem Abstillen vor Start der Prüfmedikation zustimmen. Für weibliche Patienten war beim Screening und zur Randomisierung ein negativer Urin-Schwangerschaftstest erforderlich.</p> <p>13. Nach dem Urteil des Prüfarztes oder klinischen Monitor jeglicher klinisch relevanter medizinischer Zustand oder abnorme Laborparameter oder Voraussetzung, die die Sicherheit des Studienteilnehmers gefährden, deren Risiko durch die Teilnahme erhöht ist oder die Studie beeinträchtigen. In Portugal wurden Patienten mit begleitender ATTR-PN, die nach Ansicht des Prüfers die nach Ansicht des Prüfers mit einer spezifischen Therapie für ATTR-PN behandelt werden müssen, ebenfalls ausgeschlossen.</p> <p>14. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit möglichen Restwirkungen, die die Ergebnisse dieser Studie verfälschen könnten 30 Tage vor Erhalt der ersten Dosis. Die Teilnahme an Beobachtungs- und/oder Registerstudien sollte mit dem klinischen Monitor besprochen werden.</p> <p>15. Jeglicher Zustand der nach Ansicht des Prüfarztes oder des klinischen Monitors die Einhaltung des Studienprotokolls ausschließt, wie z.B. Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte, Alkoholismus oder eine psychiatrische Erkrankung.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	International: 95 Zentren in 18 Ländern (USA, UK, Australien, Italien, Spanien, Dänemark, Kanada, Tschechien, Neuseeland, Belgien, Israel, Niederlande, Griechenland, Brasilien, Irland, Südkorea, Polen, Portugal)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Jeweils zwei 400 mg Acoramidis-HCl-Tabletten und entsprechende Placebo Tabletten zweimal täglich (morgens und abends) oral appliziert.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen,	<p>Teil A:</p> <p><u>Primäre Zielkriterien:</u></p> <p>Die Bestimmung der Wirksamkeit von Acoramidis bei der Behandlung von Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM), indem der Unterschied zwischen der Acoramidis- und der Placebo-Gruppe in Bezug auf die Veränderung des Sechs-Minuten-Geh-Tests (6MWT) nach Monat 12 der Behandlung ausgewertet wird.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Wichtige sekundäre Zielkriterien:</u></p> <p>Auswertung des Effekts von Acoramidis auf die Lebensqualität von Patienten mit symptomatischer ATTR-CM mittels Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Score (KCCQ-OS).</p> <p><u>Weitere sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sicherheitsparameter: <ul style="list-style-type: none"> • SUEs, UEs • UEs die zum Abbruch der Studienmedikation führten • Abnormalitäten in der körperlichen Untersuchung • Klinisch relevante Befunde • Auffällige Vitalzeichen von klinischer Relevanz • Veränderungen von klinischen Sicherheitslaborparametern von potenzieller klinischer Bedeutung - Änderung von der Baseline im TTR-Level nach 12 Monaten - TTR-Stabilisierung nach 12 Monaten in der PK-PD-substudy <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderungen von der Baseline im NT-proBNP <p>Teil B</p> <p><u>Primäre Zielkriterien:</u></p> <p>Bestimmung der Wirksamkeit von Acoramidis bei der Behandlung von Patienten mit ATTR-CM zu bestimmen, indem der Unterschied zwischen der Acoramidis- und Placebogruppe beim kombinierten hierarchischen Endpunkt der Gesamtmortalität, der kumulativen Häufigkeit von kardiovaskulären (CV)-bedingten Hospitalisierungen, Veränderung zu Baseline des NT-proBNP und des 6MWT</p> <p><u>Wichtige Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung im Vergleich zur Baseline bis Monat 30 im 6-Minuten-Gehtest. - Änderung im Vergleich zur Baseline bis Monat 30 im KCCQ inklusive des KCCQ-OSS. - Änderung im Vergleich zur Baseline im TTR-Level - Gesamtmortalität bis Monat 30, einschließlich Tod aus beliebiger Ursache, Herztransplantation oder CMAD <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kumulativer Häufigkeit kardiovaskulär-bedingter Hospitalisierung über eine festgelegte 30-monatige Behandlungsdauer - Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität, kumulativer Häufigkeit kardiovaskulär-bedingter Hospitalisierung und Änderung im Vergleich zur Baseline im 6-Minuten-Geh-Test über eine festgelegte 30-monatige Behandlungsdauer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Änderungen im Vergleich zur Baseline im NT-proBNP-Wert bis Monat 30 der Behandlung - Kumulative Häufigkeit der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung bis Monat 30 - kardiovaskulär-bedingte Sterblichkeit bis Monat 30 - Änderung gegenüber der Baseline im TTR-Level in Monat 30 - Die TTR-Stabilisierung wurde mittels etablierter ex-vivo Assays (FPE und Western Blot) in der PK-PD-Substudie gemessen - Sicherheitsparameter: <ul style="list-style-type: none"> • SUEs, UEs • UEs die zum Abbruch der Studienmedikation führten • Abnormalitäten in der körperlichen Untersuchung von klinischer Relevanz • Auffällige Vitalzeichen von klinischer Relevanz • Abnormale oder auffällige Elektrokardiogramm (EKG) Parameter • Veränderungen von klinischen Sicherheitslaborparametern von potenzieller klinischer Bedeutung <p><u>Explorative Endpunkte (Teil A und Teil B):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderungen im Vergleich zur Baseline in Troponin I (TnI) - PK-Messungen von Acoramidis und seinem vorherrschenden Metaboliten nach oraler Verabreichung von Acoramidis-HCl 800 mg BID bei Patienten mit symptomatischer ATTR-CM im Steady-State (alle 3 Monate) in einer Untergruppe von Patienten in Zentren, die an der PK-PD-Substudie teilnehmen - Änderungen im Vergleich zu Baseline im EQ-5D-5L inklusive des EQ-5D VAS
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>In der 5. Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügen von „Änderung von der Baseline im 6-Minuten-Geh-Test“ zu primären Endpunkt für Teil B. Es wurde erwartet, dass die Aussagekraft des Finkelstein-Schoenfeld-Tests mit der Einleitung von Tafamidis nach 12 Monaten hinsichtlich der hierarchischen Kombination von Gesamtmortalität und kardiovaskulärbedingter Hospitalisierung reduziert ist. Um die Verringerung zu kompensieren wurde der primäre Endpunkt in eine hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität, kardiovaskulärbedingter Hospitalisierung und Änderung von der Baseline des 6-Minuten-Geh-Tests abgeändert. - Hinzufügen einer hierarchischen Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulärbedingter Hospitalisierung über 30 Monate als weiterer Endpunkt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Entfernt aus Teil A Wirksamkeit-Analysen „Um Alpha zu kontrollieren, wird der wichtigste sekundäre Endpunkt formell getestet werden getestet, wenn der primäre Endpunkt statistisch signifikant auf dem 0,01 Niveau ist.“ Hinzugefügt: Der sekundäre Endpunkt der Veränderung des TTR-Levels gegenüber dem Ausgangswert wird ebenfalls Monat 12 analysiert. Um Alpha zu kontrollieren, werden KCCQ-OSS und die Veränderung TTR-Level formal nacheinander in dieser Reihenfolge auf einem Signifikanzniveau von 0,01 getestet, wenn der primäre Endpunkt statistisch signifikant auf dem 0,01-Niveau ist.“ <u>In der 6. Änderung:</u> - Überarbeitung der primären Endpunkte in Teil B zur zusätzlichen Berücksichtigung von NT-proBNP: <ul style="list-style-type: none"> • Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität, kumulative Häufigkeit kardiovaskulär-bedingter Hospitalisierung, Änderungen im Vergleich zur Baseline in NT-proBNP und Änderungen im Vergleich zur Baseline im 6-Minuten-Gehtest über eine maximale Behandlungsdauer von 30 Monaten. (Eine verblindete Datenüberprüfung ergab, dass die ursprünglichen Design-Annahmen nicht erfüllt wurden. Um die ursprüngliche erwartete Power der Studie zu erhalten, wurde der primäre Analyseansatz für Teil B wie beschrieben geändert.) - Hervorhebung von zwei sekundären Endpunkten zu Key-sekundären Endpunkten in Teil B: <ul style="list-style-type: none"> • Änderung von Baseline bis Monat 30 im Serum TTR Level • Gesamtmortalität bis Monat 30 inklusive Tode jeglicher Ursachen, Herztransplantation oder CMAD • Um die Änderung des SAP Teil B Version 2.0 (vom 13. Dezember 2021) zu berücksichtigen, welcher vor der Entblindung von Teil A finalisiert wurde. - Überarbeitung von sekundären Endpunkten in Teil B: <ul style="list-style-type: none"> • Verschiebung vom Primärendpunkt „eine hierarchische Kombination von Gesamtmortalität, kumulativer Häufigkeit kardiovaskulär-bedingter Hospitalisierungen and Änderungen von der Baseline im 6-Minuten-Gehtest über einen maximale Behandlungsdauer von 30 Monaten“ zum sekundären Endpunkt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Verschiebung von explorativem Endpunkt Änderungen des NT-proBNP-Level von Baseline über eine 30-monatige Behandlungsdauer und zum sekundären Endpunkt. - Separation der explorativen Endpunkte in Teil A zur Erhebung der Biomarker (Separation NT-proBNP und TnI) - Stichprobengröße Teil B: Revision der Beschreibung des primären Endpunktes „hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität, kumulierte Häufigkeit der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung, Änderungen der Baseline in NT-proBNP und Änderungen der Baseline im 6-Minuten-Gehtest über eine festgelegte 30-monatige Behandlungsdauer
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Annahmen für die Fallzahlen beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Aussagekraft für Teil B wurde ursprünglich anhand des primären Endpunktes einer hierarchischen Kombination aus Gesamtsterblichkeit und kardiovaskulär-bedingter Hospitalisierung über eine 30-monatige Behandlungsdauer geschätzt. Die zugrunde gelegte Statistik für den kombinierten Endpunkt beinhaltete eine Anpassung des verallgemeinerten Gehan Wilcoxon-Tests und wird als Finkelstein-Schoenfeld (F-S) Test bezeichnet. - Simulationen, die auf Schätzungen der Gesamtsterblichkeit und kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen aus der Studie ATTR-ACT basierten, ergaben eine Power von mehr als 90% mit zweiseitigem Alpha = 0,04 mit einer Gesamtzahl von N = 460 (= 0,9*510 z.B. nach Ausschluss von 10% der Patienten mit einer Baseline eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) für den Finkelstein-Schoenfeld-Test, um die Nullhypothese abzulehnen, dass sich weder die Gesamtmortalität noch die kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen sich zwischen der Acoramidis- und Placebo-Gruppe unterscheiden. - Behandlungsdauer von 12 Monaten (Teil A) und 30 Monaten (Teil B) - Baseline eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m² - Signifikanzlevel (α) von 0,01 (zweiseitig) für Teil A und von 0,04 (zweiseitig) für Teil B <p>Die Simulationen basierten auf der Annahme einer Gesamtmortalitätsrate von 40% für die Placebo-Gruppe mit einem Hazard Ratio von 0,7 und einer mittleren kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung von 1,15 und 0,75 in der Placebo- bzw. Acoramidis-Gruppe bis Monat 30.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von	Es waren keine Interims-Analysen geplant.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die Patienten hatten das Recht, jederzeit und ohne Angabe von Gründen die Prüfmedikation abzusetzen oder die Studie abzubrechen, ohne dass dadurch ihre künftige medizinische Versorgung durch den Arzt oder die Einrichtung beeinträchtigt wurde.</p> <p>Der Prüfarzt konnte Patienten jederzeit vor Abschluss von der Prüfmedikation absetzen oder von der Studie ausschließen. Gründe für ein Absetzen der Prüfmedikation oder einen Studienausschluss vor Monat 30 konnten sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse - Tod - Protokollabweichungen - Mangelnde Compliance bezüglich Studienmedikation oder Protokollablauf - Wenn nach der Randomisierung entdeckt würde, dass der Teilnehmer die Einschlusskriterien des Protokolls nicht erfüllte und eine fortgesetzte Teilnahme ein inakzeptables Risiko für seine Gesundheit darstellen würde - Entscheidung des Patienten - Rücknahme der Einverständniserklärung - Erhalt einer Herz-,Lebertransplantation oder CMAD zu jeglichen Zeitpunkt während der Studiendauer. - Die Notwendigkeit der Einnahme von Medikamenten, die während der Studiendauer nicht erlaubt sind. - Der Nachbeobachtung verloren gegangen - Schwangerschaft zu jeglicher Zeit nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Die Studienmedikation sollte sofort abgesetzt und die Schwangerschaft gemeldet werden. - Beendigung der Studie durch den Sponsor - Schließung des Studienzentrums durch den Sponsor - Entblindung der Behandlungszuweisung des Patienten für den Prüfarzt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte als permutierte Blockrandomisierung mittels Interactive Web Response System (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Screening-Nummern wurden fortlaufend (z. B. 1, 2, 3, ...) über das IWRS-Portal zugewiesen, nachdem die Patienten das ICF unterzeichnet hatten. Patienten, die Einschlusskriterien erfüllten, wurden anhand von permutierter Blockrandomisierung in die Studie randomisiert und erhielten über das IWRS eine eindeutige Identifikationsnummer.</p> <p>Die Teilnehmer wurden zur Randomisierung basierend darauf stratifiziert, ob die Patienten ATTRh-CM oder ATTRwt-CM haben, mit einem angestrebten Minimum von 20% der Patienten mit ATTRh-CM. Weiter wurden die Teilnehmer zur Randomisierung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nach NT-proBNP-Spiegel (≤ 3000 vs > 3000 pg/mL) und Nierenfunktion, definiert durch eGFR (≤ 45 vs < 45 mL/min/1,73 m ²) bei der Untersuchung stratifiziert. Diese Parameter und ihre Grenzwerte wurden basierend auf den ATTR-CM-Staging-Kriterien festgelegt, die vom UK National Amyloidosis Centre [62] entwickelt wurden. Wenn der Gesamtanteil der fehlerhaften Stratifikation mehr als 10% der Patienten beträgt, sollte eine Sensitivitätsanalyse zu den primären und wichtigsten sekundären Endpunkten unter Verwendung der tatsächlichen Stratifikationsfaktoren durchgeführt werden.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Das IMP wurde in Form von verblindeten, randomisierten Kits bereitgestellt, die den Patienten anhand eines Randomisierungs-Codes zugewiesen wurde. Die Kits wurden entsprechend den Vorschriften in den Ländern, in denen die Studie durchgeführt wurde, gekennzeichnet. Die 2:1 randomisierten Patienten enthielten in einem Doppelblindverfahren einen der folgenden Behandlungsarme: <ul style="list-style-type: none"> • 800 mg Acoramidis-Hydrochlorid (HCl) BID, orale Tabletten BID. Die Dosis ergibt sich aus zwei 400 mg Acoramidis-HCl-Tabletten, äquivalent zu jeweils 356 mg Acoramidis • Entsprechende Placebo-Tabletten, oral (jeweils zwei entsprechende Placebo-Tabletten, BID)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Screening-Nummern wurden fortlaufend über ein interaktives IWRS-Portal zugewiesen, nachdem der Patient die Einverständniserklärung unterzeichnet hatte. Patienten, die die Zulassungskriterien erfüllen, wurden in mittels permutierter Blockrandomisierung in die Studie randomisiert und erhielten eine eindeutige Patientennummer Nummer durch das IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Verblindet b) Verblindet c) Verblindet Die Prüfmedikation wurde in Form von verblindeten, randomisierten Kits bereitgestellt, die den Patienten anhand eines Randomisierungs-Codes zugewiesen wurden. Patienten, Prüffärzte und Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt, zu dem Sie an der Studie beteiligt waren, verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der	Die Placebo-Tabletten waren optisch identisch zu den Acoramidis-Tabletten. Zusätzlich enthalten waren folgende Hilfsstoffe: Mikrokristalline Cellulose, Na-Croscarmellose, Siliciumdioxid,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ähnlichkeit von Interventionen	Lactose-Monohydrat und Magnesiumstearat, überzogen mit Opadry.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität, Rate der Kardiovaskulären Hospitalisierungen und der Veränderung von Baseline in NT-proBNP und 6MWT</p> <p>Herztransplantation oder CMAD wurden für die Analyse als Tod gewertet. Für die Wirksamkeitsanalysen gelten als kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen diejenigen, die vom CEC als solche eingestuft wurden.</p> <p>Die Analyse des primären Endpunkts basierte auf der mITT-Population, die Auswertung erfolgt mittels Finkelstein–Schoenfeld-Test und Win-Ratio. Für den Finkelstein–Schoenfeld-Test werden die Patienten stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung paarweise nacheinander hinsichtlich der eingeschlossenen Komponenten verglichen.</p> <p><u>Key-sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Key-Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung zu Baseline des 6MWT, KCCQ-OSS, TTR-Level, sowie die Gesamtmortalität.</p> <p>Die Analyse der Endpunkte mit Veränderung zur Baseline wurden mittels MMRM unstrukturierter Kovarianz-Matrix berechnet welches als feste Effekte die Stratifikationsfaktoren ATTR-CM-Genotyp, NT-proBNP-Level und eGFR zu Baseline, Behandlung, Visite und die Interaktion Visite*Behandlung, sowie als Kovariate den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunktes enthalten.</p> <p>Fehlende Werte basierend auf anderen Gründen als Therapieabbruch und Tod wurden durch das MMRM-Modell berücksichtigt. Für fehlende Werte aufgrund von Todesfällen erfolgte die Imputation durch Stichprobenziehung (innerhalb des jeweiligen Behandlungsarms) aus den unteren 5% der beobachteten (nicht fehlenden) Werte bei einer bestimmten Visite. Für fehlende Werte nach Therapieabbruch vor Monat 30 wurde das von Carpenter et al. vorgeschlagene Verfahren der multiplen Imputation (MI) nach dem Jump-to-Reference (J2R)-Prinzip verwendet.</p> <p>Bei dieser Methode werden intermediäre fehlende Werte anders behandelt als monotone fehlende Werten. Ein fehlender Wert wird als intermediär gewertet, wenn für diesen Patienten auch zu späteren Zeitpunkten fehlende Werte vorliegen. Der J2R-Ansatz imputiert fehlende intermediäre Werte unter der „missing at random“-Annahme. Fehlende Werte im Acoramidis-Arm für Visiten nach Therapieabbruch werden unter der „missing not at random“-Annahme unter Verwendung des J2R-Ansatzes imputiert.</p> <p>Die Zeit bis zur Gesamtmortalität wurde mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell analysiert, das die Behandlung als Kovariable zusammen mit 6MWT zu Baseline einschließt. Falls das stratifizierte Cox-Modell nicht konvergiert, wurde ein reguläres Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Stratifikationsfaktoren, Behandlung und 6MWT zu Baseline als</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erklärende Variablen verwendet. Darüber hinaus wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Die Behandlungsunterschiede im Anteil der Patienten mit einem Mortalitätsereignis wurde nach Monat 30 mit dem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test getestet.</p> <p>Die weiteren sekundären und explorativen Endpunkte wurden analog zu den Key-sekundären Endpunkten ausgewertet und umfassen kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen, kardiovaskulär-bedingte Mortalität, EQ-5D und NT-proBNP-Level.</p>
12b	<p>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</p>	<p>Sensitivitätsanalysen wurden für die Key-sekundären Endpunkte durchgeführt, um die Auswirkungen fehlender Daten auf die Interpretation der Ergebnisse zu untersuchen. Es wurden vier Ansätze zur Sensitivitätsanalyse verwendet: 1) Copy increments in reference (CIR); 2) MMRM ohne Imputation; 3) Tipping-Point-Analyse; 4) MMRM mit Imputation fehlender Werte, die während eines kardiovaskulär-bedingten Krankenhausaufenthalts auftraten.</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse gegenüber dem Einfluss der optionalen Tafamidis-Initiierung in der Begleittherapie der Studie in beiden Studienarmen zu überprüfen, wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt, welche die Patienten bzw. die Werte mit Tafamidis-Begleitmedikation mit in die Analyse einschlossen.</p> <p>In der Principal-Stratum-Analyse wurden Patienten, welche zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie Tafamidis als Begleittherapie initiierten, bei der Analyse nicht berücksichtigt.</p> <p>Bei der Hypothetical-Strategy-Analyse wurde für Patienten, welche Tafamidis als Begleittherapie initiierten, Beobachtungszeitpunkte ab dem Zeitpunkt der Tafamidis-Initiation nicht mit in die Analyse eingeschlossen, Beobachtungszeitpunkte vor Tafamidis-Initiation für diese Patienten wurde jedoch berücksichtigt.</p> <p>Deskriptive Subgruppenanalysen wurden für Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung für den primären Endpunkt, die Komponenten des primären Endpunkts und für die wichtigsten sekundären Endpunkte durchgeführt. Diese Faktoren beinhalten ATTRh-CM- oder ATTRwt-CM-Typ, NT-proBNP-Spiegel (≤ 3000 vs > 3000 pg/mL) sowie die Nierenfunktion definiert als eGFR (≥ 45 vs < 45 mL/min/1.73 m²) zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>Zusätzlich zu den Stratifizierungsvariablen wurden Subgruppenanalysen für das Alter (< 78 und ≥ 78 Jahre), das Land der Studiendurchführung (United States vs. Rest der Welt) und Baseline der NYHA-Klasse (I oder II vs. III) durchgeführt.</p> <p>Zusätzlich zu der Analyse nach Studienende zu Monat 30, wurden nach Monat 12 Analysen durchgeführt (Teil A).</p>
Resultate		
13	<p>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im</p>	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 632 Patienten b) 632 Patienten c) 611 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Acoramidis-Gruppe:</p> <p>Abgeschlossene Behandlung (n = 297)</p> <p>Vorzeitiger Behandlungsabbruch (n = 124)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod (n = 39) - Unerwünschtes Ereignis/kardiovaskulär-bedingte Hosp/EOCI (n = 40) - Benötigung von in der Studie nicht erlaubter medikamentöser Behandlung (n = 8) - Non-Compliance bei Studienbehandlung oder Protokollablauf (n = 5) - Andere (n = 2) - Entscheidung des Arztes (n = 2) - Protokollverletzung (n = 1) - Entscheidung des Patienten (n = 18) - Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 9) <p>Abgeschlossene Studie (n = 331)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch (n = 90)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod (n = 75) - Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 15) <p>Placobo-Gruppe:</p> <p>Abgeschlossene Behandlung (n = 141)</p> <p>Vorzeitiger Behandlungsabbruch (n = 70)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod (n = 22) - Unerwünschtes Ereignis/kardiovaskulär-bedingte Hosp/EOCI (n = 18) - Verlust in der Nachbeobachtungsphase (n = 1) - Benötigung von in der Studie nicht erlaubter medikamentöser Behandlung (n = 1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Non-Compliance mit Studienbehandlung oder Protokollverfahren (n = 2) - Andere (n = 3) - Entscheidung des Arztes (n= 4) - Verletzung des Protokolls (n = 3) - Entscheidung des Patienten (n = 13) - Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 3) <p>Abgeschlossene Studie (n = 154)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch (n = 57)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod (n = 51) - Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 6)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Erste Untersuchung des ersten Patienten: 25. April 2019</p> <p>Letzte Untersuchung des letzten Patienten: 11. Mai 2023</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet. Teil A wurde 12 Monate beobachtet und Teil B wurde 30 Monate plus 30 Tage als Nachbeobachtung beobachtet.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test); ATTR: Transthyretin-Amyloidose; ATTRh: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose; ATTR-PN: Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie; ATTRwt: Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose; BID: Zweimal täglich; CEC: Clinical Events Committee; CMAD: Mechanischen Kreislaufunterstützung (Cardiac Mechanical Assist Device); EOCI: Events of Clinical Interest; ICD: Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator ; IFA: Immunfixationselektrophorese; IWRS: Interaktives Web Response System ; IXRS : Interactive Voice Response System; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NSAID: Nichtsteroidale Antirheumatika (Non-steroidal anti-inflammatory Drugs); NYHA: New York Heart Association; OSS: Übergeordneter Summenreport des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (Overall Summary Score); SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan); TIA: Transitorische ischämische Attacke; TTR: Transthyretin; TUDCA: Tauroursodeoxycholsäure; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

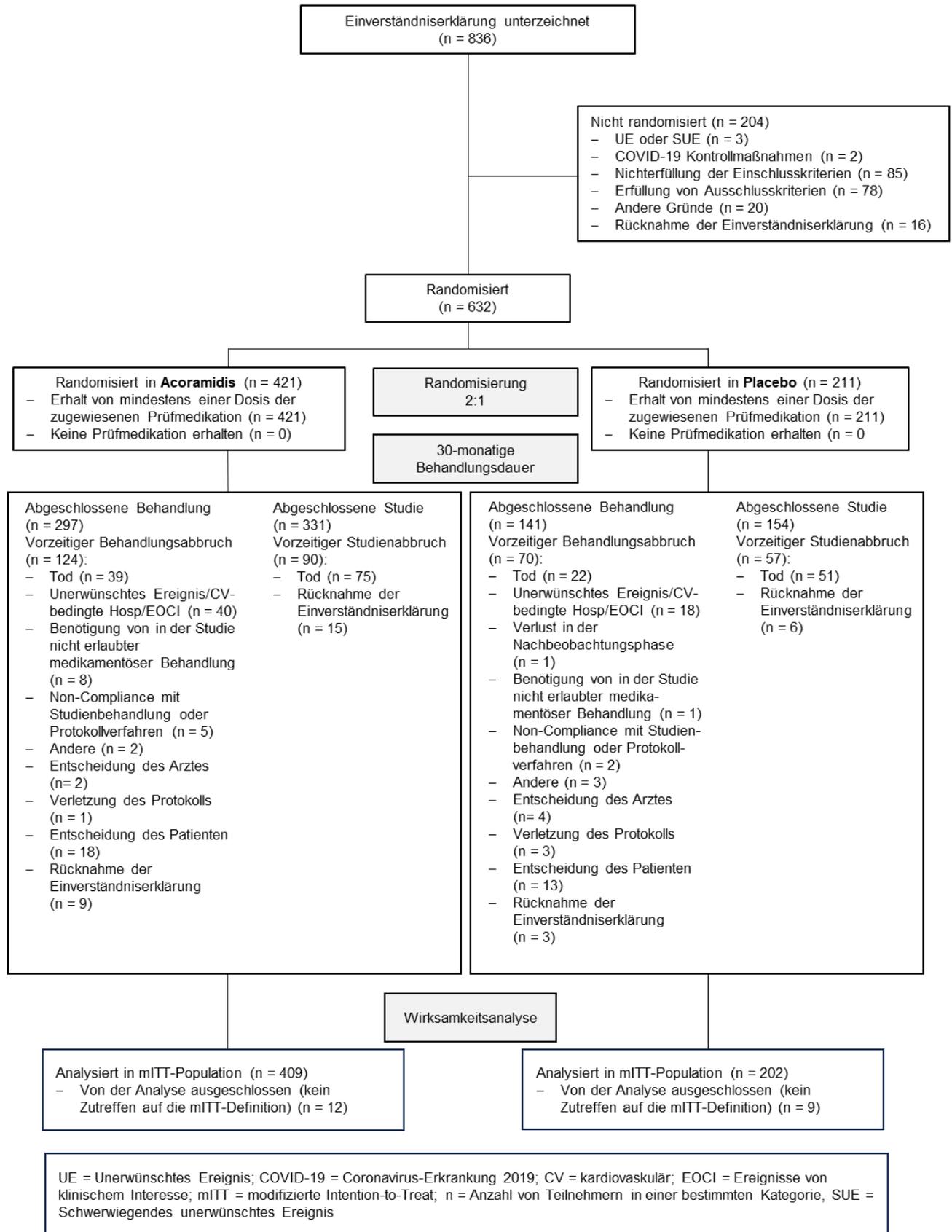


Abbildung 4-21: Patientenfluss der Studie ATTRIBUTE-CM

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ATTRibute-CM

Studie: ATTRibute-CM**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of AG10 in Subjects with Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTRibute-CM Trial)	CSR
Statistical Analysis Plan: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Acoramidis (AG10) in Subjects with Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTRibute-CM Trial)	SAP
Clinical Study Protocol: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of AG10 in Subjects with Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTRibute-CM Trial)	CSP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie ATTRibute CM handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren im gesamten Studienzeitraum verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal war während des gesamten Studienzeitraumes verblindet. Nach Ende der Teil A der Studie (12 Monate) wurde nur ein Teil des Studienpersonals entblindet, welches ab dem Zeitpunkt nicht mehr an der Studie beteiligt war. Der Rest des Studienpersonals war bis Ende von Teil B (30 Monate) verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ATTRIBUTE-CM handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computerbasiert erzeugt. Die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit erfolgte zentral und unabhängig durch ein IWRS. Patienten, Prüfer und Sponsor waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ATTRIBUTE-CM wurde verblindet durchgeführt, die Endpunkterheber waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Die Prüfmedikation wurde in Form von verblindeten, randomisierten Kits bereitgestellt, die den Patienten anhand eines Randomisierungs-Codes zugewiesen wurde. Die Placebo-Tabletten waren optisch identisch zu den Acoramidis-Tabletten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde in der Studie ATTRibute-CM verblindet erhoben, es ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hatte. Die Auswertung für das Nutzendossier erfolgte basierend auf der ITT-Population, welche alle randomisierten Patienten umfasst und eine Auswertung der Patienten in dem Studienarm, in den sie randomisiert wurden, vorsieht. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig bewertet.

Endpunkt: Kardiovaskulär-bedingte Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ATTRibute-CM wurde verblindet durchgeführt, die Endpunkterheber waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Die Prüfmedikation wurde in Form von verblindeten, randomisierten Kits bereitgestellt, die den Patienten anhand eines Randomisierungs-Codes zugewiesen wurde. Die Placebo-Tabletten sind optisch identisch zu den Acoramidis-Tabletten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde in der Studie ATTRIBUTE-CM verblindet erhoben, es ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Die Auswertung für das Nutzendossier erfolgte basierend auf der ITT-Population, welche alle randomisierten Patienten umfasst und eine Auswertung der Patienten in dem Studienarm, in den sie randomisiert wurden, vorsieht. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig bewertet.

Endpunkt: Gesamthospitalisierungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ATTRIBUTE-CM wurde verblindet durchgeführt, die Endpunkterheber waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Die Prüfmedikation wurde in Form von verblindeten, randomisierten Kits bereitgestellt, die den Patienten anhand eines Randomisierungs-Codes zugewiesen wurde. Die Placebo-Tabletten sind optisch identisch zu den Acoramidis-Tabletten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde in der Studie ATTRIBUTE-CM verblindet erhoben, es ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Die Auswertung für das Nutzendossier erfolgte basierend auf der ITT-Population, welche alle randomisierten Patienten umfasst und eine Auswertung der Patienten in dem Studienarm, in den sie randomisiert wurden, vorsieht. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig bewertet.

Endpunkt: Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ATTRIBUTE-CM wurde verblindet durchgeführt, die Endpunkterheber waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde in der Studie ATTRIBUTE-CM verblindet erhoben, es ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Die Auswertung für das Nutzendossier erfolgte basierend auf der ITT-Population, welche alle randomisierten Patienten umfasst und eine Auswertung der Patienten in dem Studienarm, in den sie randomisiert wurden, vorsieht. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig bewertet.

Endpunkt: Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ATTRIBUTE-CM wurde verblindet durchgeführt, die Endpunkterheber waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Die Prüfmedikation wurde in Form von verblindeten, randomisierten Kits bereitgestellt, die den Patienten anhand eines Randomisierungs-Codes zugewiesen wurde. Die Placebo-Tabletten sind optisch identisch zu den Acoramidis-Tabletten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde in der Studie ATTRIBUTE-CM verblindet erhoben, es ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Die Auswertung für das Nutzendossier erfolgte basierend auf der ITT-Population, welche alle randomisierten Patienten umfasst und eine Auswertung der Patienten in dem Studienarm, in den sie randomisiert wurden, vorsieht. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig bewertet.

Endpunkt: Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingter Hospitalisierungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ATTRIBUTE-CM wurde verblindet durchgeführt, die Endpunkterheber waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Die Prüfmedikation wurde in Form von verblindeten, randomisierten Kits bereitgestellt, die den Patienten anhand eines Randomisierungs-Codes zugewiesen wurde. Die Placebo-Tabletten sind optisch identisch zu den Acoramidis-Tabletten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde in der Studie ATTRIBUTE-CM verblindet erhoben, es ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Die Auswertung für das Nutzendossier erfolgte basierend auf der ITT-Population, welche alle randomisierten Patienten umfasst und eine Auswertung der Patienten in dem Studienarm, in den sie randomisiert wurden, vorsieht. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig bewertet.

Endpunkt: 6MWT**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ATTRIBUTE-CM wurde verblindet durchgeführt, die Endpunkterheber waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Die Prüfmedikation wurde in Form von verblindeten, randomisierten Kits bereitgestellt, die den Patienten anhand eines Randomisierungs-Codes zugewiesen wurde. Die Placebo-Tabletten sind optisch identisch zu den Acoramidis-Tabletten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde in der Studie ATTRIBUTE-CM verblindet erhoben, es ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Die Auswertung für das Nutzendossier erfolgte basierend auf der ITT-Population, welche alle randomisierten Patienten umfasst und eine Auswertung der Patienten in dem Studienarm, in den sie randomisiert wurden, vorsieht. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig bewertet.

Endpunkt: EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ATTRIBUTE-CM wurde verblindet durchgeführt, die Endpunkterheber waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Die Prüfmedikation wurde in Form von verblindeten, randomisierten Kits bereitgestellt, die den Patienten anhand eines Randomisierungs-Codes zugewiesen wurde. Die Placebo-Tabletten sind optisch identisch zu den Acoramidis-Tabletten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde in der Studie ATTRIBUTE-CM verblindet erhoben, es ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Die Auswertung für das Nutzendossier erfolgte basierend auf der ITT-Population, welche alle randomisierten Patienten umfasst und eine Auswertung der Patienten in dem Studienarm, in den sie randomisiert wurden, vorsieht. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig bewertet.

Endpunkt: TTR-Level**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ATTRIBUTE-CM wurde verblindet durchgeführt, die Endpunkterheber waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Die Prüfmedikation wurde in Form von verblindeten, randomisierten Kits bereitgestellt, die den Patienten anhand eines Randomisierungs-Codes zugewiesen wurde. Die Placebo-Tabletten sind optisch identisch zu den Acoramidis-Tabletten.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde in der Studie ATTRIBUTE-CM verblindet erhoben, es ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Die Auswertung für das Nutzendossier erfolgte basierend auf der ITT-Population, welche alle randomisierten Patienten umfasst und eine Auswertung der Patienten in dem Studienarm, in den sie randomisiert wurden, vorsieht. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig bewertet.

Endpunkt: NT-proBNP-Level**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ATTRIBUTE-CM wurde verblindet durchgeführt, die Endpunkterheber waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Die Prüfmedikation wurde in Form von verblindeten, randomisierten Kits bereitgestellt, die den Patienten anhand eines

Randomisierungs-Codes zugewiesen wurde. Die Placebo-Tabletten sind optisch identisch zu den Acoramidis-Tabletten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde in der Studie ATTRIBUTE-CM verblindet erhoben, es ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Die Auswertung für das Nutzendossier erfolgte basierend auf der ITT-Population, welche alle randomisierten Patienten umfasst und eine Auswertung der Patienten in dem Studienarm, in den sie randomisiert wurden, vorsieht. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig bewertet.

Endpunkt: KCCQ

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ATTRibute-CM wurde verblindet durchgeführt, die Endpunkterheber waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Die Prüfmedikation wurde in Form von verblindeten, randomisierten Kits bereitgestellt, die den Patienten anhand eines Randomisierungs-Codes zugewiesen wurde. Die Placebo-Tabletten sind optisch identisch zu den Acoramidis-Tabletten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde in der Studie ATTRibute-CM verblindet erhoben, es ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Die Auswertung für das Nutzendossier erfolgte basierend auf der ITT-Population, welche alle randomisierten Patienten umfasst und eine Auswertung der Patienten in dem Studienarm, in den sie randomisiert wurden, vorsieht. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ATTRIBUTE-CM wurde verblindet durchgeführt, die Endpunkterheber waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Die Prüfmedikation wurde in Form von verblindeten, randomisierten Kits bereitgestellt, die den Patienten anhand eines Randomisierungs-Codes zugewiesen wurde. Die Placebo-Tabletten sind optisch identisch zu den Acoramidis-Tabletten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde in der Studie ATTRIBUTE-CM verblindet erhoben, es ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Die Auswertung für das Nutzendossier erfolgte basierend auf der ITT-Population, welche alle randomisierten Patienten umfasst und eine Auswertung der Patienten in dem Studienarm, in den sie randomisiert wurden, vorsieht. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Zusätzliche der für das vorliegende Dossier durchgeführte statistische Berechnungen

Dieser Anhang enthält zusätzliche für das vorliegende Dossier durchgeführte Analysen und ist diesem Modul separat beigelegt.